06 93545

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE N°. 06-93545

54. TÍTULO "COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACION VIRAL"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 467/04 A61K 31/495; A61P 31/12

71. SOLICITANTE INTERMUNE, INC.

DOMICILIO BRISBANE, SAN MATEO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

22. BOGOTÁ,D.C. 18 SET 2006

SS

(FORMA P 10)

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-093545- -00000-0000
Fec: 2006-09-18 16:13:02 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE(YI)
Eve: 376 FASENACIONAL(
Act 411 PRESENTACION Folios: 909

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 30/10/06

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **INTERMUNE, INC.** Dirección: 3280 Bayshore, Boulevard, Brisbane, CA 94005. Nacionalidad o Domicilio: Brisbane, San Mateo, Estado de California, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BLATT, Lawrence M.; WENGLOWSKY, Steven M.; ANDREWS, Steven, W.; CONDROSKI, Kevin R.; JIANG, Yutong; KENNEDY, April L.; DOHERTY, George A.; JOSEY John A.; STENGEL, Peter J.; WOODARD, Benjamin T. y MADDURU, Machender R. Dirección: 10 Shorewiew, San Francisco, CA 94121; 3035 O'Neal Parkway, #35S, Boulder, CO 80301; 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501; 13892 Fox Ridge Drive, Broomfield, CO 80020; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501; 1225 Emerson Street, #A, Denver, CO 80218; 1830 Keota Lane, Superior, CO 80027; 7173 Burgundy Drive, Longmont, CO 80503; 1525 Cambridge Drive, Longmont, CO 80503; 109 Eagle Court, Golden, CO 80403 y 6125 Habitat Drive, Boulder, CO 80301. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/010494 Fecha: 29/03/05

Publicación Internacional No. WO 2005/095403 A3 Fecha: 13/10/05

⑥ Título (54) "COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 487/04; A61K 31/495; A61P 31/12.

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

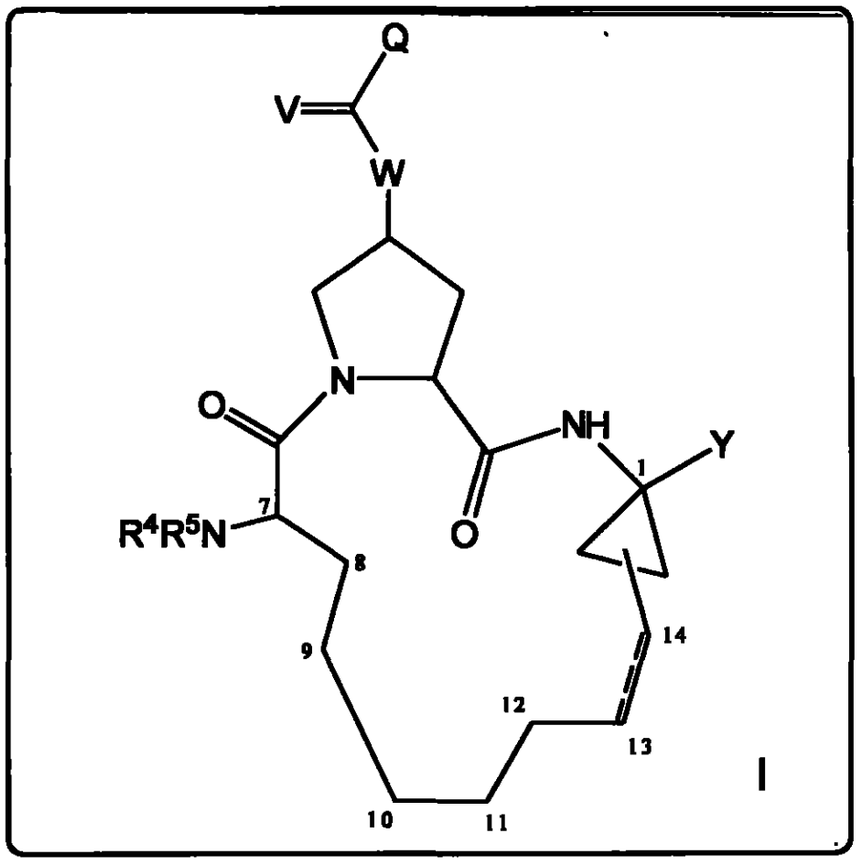
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	30/03/04	60/558,161
US	14/04/04	60/562,416
US	22/09/04	60/612,381
US	22/09/04	60/612,460

⑨ Comprobante de Pago No. 06 - 71.052 **Fecha:** 14-09-06

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de Modificaciones a las reivindicaciones.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(12) Solicitud acompañada de la Patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. [illegible] T.P. 53.2[illegible]

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-093545- -00000-0000
Fec: 2006-09-18 16:13:02 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 71,052
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45285109	14/09/2006	9,205,000.00

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

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-010-303 4

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

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

Dado y firmado este día 13 de abril de 2006

Firma (ilegible)

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

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

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

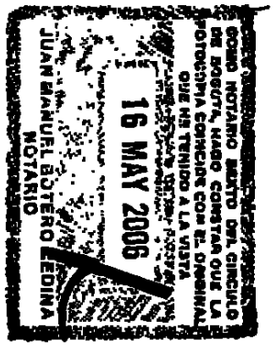
5. en Sacramento, California
6. este día 26 de abril de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 284543
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado
    Por (firma: ilegible)

CONSUL HONORARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 MAY 2006
NOTARIO

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

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

4



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

443371

Anita Escobar

LA FIRMA ANTERIOR ES LA QUE
COSTUMBRE USA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 11 A 0 43

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

5

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

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

10. *Signature*

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, NAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 MAY 2006
JUAN MANUEL [illegible] TERO LEDINA
NOTARIO

Secretary of State

BY

NP-24 A (REV. 4-05)

OSP 05 00772

6

Poder

Los abajo firmados,

INTERMUNE, INC.

con domicilio en

3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005

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

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

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

Dado y firmado _____

Firma _____

Power of Attorney

The undersigned, 6

INTERMUNE, INC.

domiciled at

3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005

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

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

DE PUNTO HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 MAY 2006
NOTARIO

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

Given and signed this April 13 2006

Signature _____

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de California {ss
Condado de San Mateo
Hoy 13 de Abril de 2006, compareció John A. Bendrick, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vicepresidente de Propiedad Intelectual de INTERMUNE, INC. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Brisbane, Condado San Mateo, Estado de CA, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de California; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Palo Alto, Estado de CA, con fecha 23 Abr, 2001 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of California {ss
County of San Mateo
On this 13th day of April, 2006, personally came John A. Bendrick, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Vice-President-Intellectual Property of InterMune, Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Brisbane, County of San Mateo State CA of 3280 Bayshore Boulevard, 9405, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of California; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Palo Alto, State of California, under date of April 23, 2001, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Pauline D. Williams
Notary Public.

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 MAY 2006
JUAN MANUEL BOTERO LEDINA
NOTARIO

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No 060935445	No de unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:
Un sobre q1 contiene arte final

folios 11 y 12

Targetas Zoomfilcas

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud: 06 - 093545

(22) Fecha de solicitud: 18-09-06

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
60/558,161	30-03-04	US
60/562,418	14-04-04	US
60/612,381	22-09-04	US
60/612,460	22-09-04	US

(51) Int Cl: C07D 487/04, A61K 31/495, A61P 31/12

(71) Solicitante(s): INTERMUNE, INC.

(72) Inventor(es): BLATT, Lawrence M.; WENGLOWSKY, Steven M.; ANDREWS, Steven, W.; CONDROSKI, Kevin R.; JIANG, Yutong; KENNEDY, April L.; DOHERTY, George A.; JOSEY John A.; STENGEL, Peter J.; WOODARD, Benjamin T. y MADDURU, Machender R.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-10-06

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 29/03/05
No. de solicitud *PCT/US2005/010494*

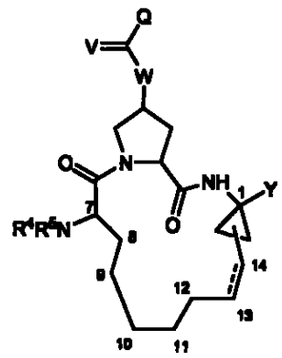
(87) Publicación internacional
Fecha: 13/10/05
N° publicación: *WO 2005/095403 A3*

(54) Título:

COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL

Resumen - Reivindicación(es):

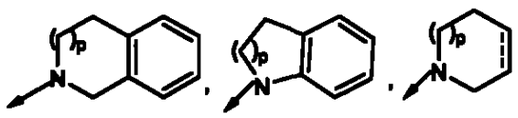
Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula I:



I

donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido, $C_{6 o 10}$ arilo, piridal, pirimidal, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxiamino, alcoxiheterocíclilo, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7, 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;

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, 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;

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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6\text{ o }10}$ 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; 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;

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 $C_{6\text{ o }10}$ 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 a 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;

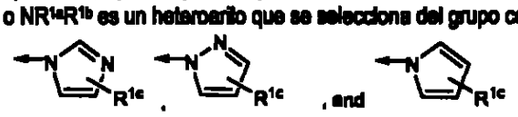
donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo,

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y $C_{6\text{ o }10}$ 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,

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, heterocicio, 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,

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,

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



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,

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

p= 0 o 1;

V se selecciona entre O, S, o NH;

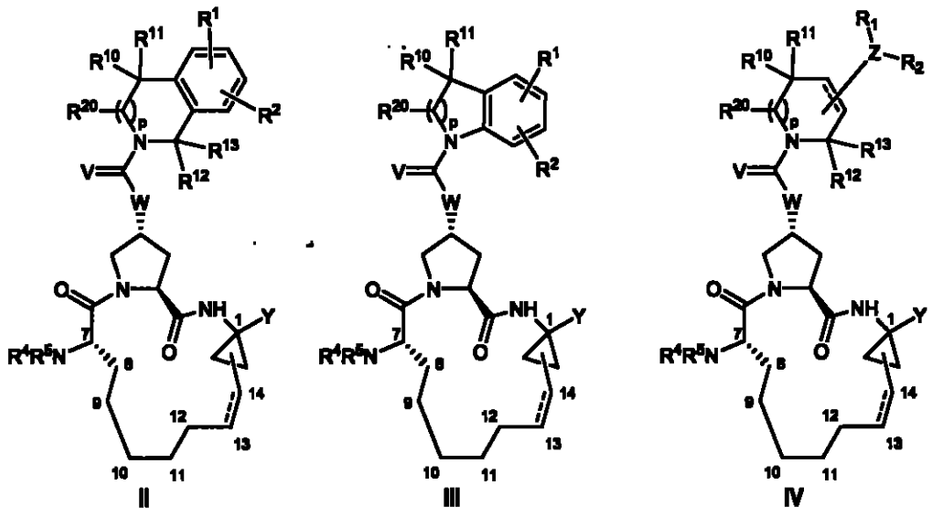
cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15}, o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15}, donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\text{ o }10}$ 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 o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo;

con la salvedad de que el compuesto de Fórmula I no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



II III IV

donde:

(aa) R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, 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, $C_{6\text{ o }10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\text{ o }10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

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

(cc) 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, 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;

(dd) 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(ee) 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(ff) 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6\text{ o }10}$ 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^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^6 es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^9 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiranilo;

(gg) 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 $C_{6\text{ o }10}$ 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 a 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;

(hh) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\text{ o }10}$ arilo, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, 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 $C_{6\text{ o }10}$ 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 $C_{6\text{ o }10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

(ii) p= 0 o 1;

(jj) R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\text{ o }10}$ arilo, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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; 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 $(CH_2)_nOR^8$;

(kk) R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, hidroxi–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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(ll) n = 1–4;

(mm) V se selecciona entre O, S, o NH;

(nn) 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;

(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

(pp) R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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; o R^{21} es piridil, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

(qq) R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/010494
//

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D 487/04 C07K 5/08 A61K31/495 A61P31/12
// (C07D487/04, 245:00, 209:00)

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D C07K

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

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

EPO-Interno, CHEM.ABS.Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/064455 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; LLINAS-BRUNET, MONTSE; GORYS, VIDA, J) 7 de Agosto de 2003 (2003-08-07) citado en la solicitud reivindicaciones; ejemplo 8	1-172, 174-176, 179-200
X	resumen; reivindicaciones; tabla 1	173, 177, 178
A	WO 00/59929 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; TSANTRIZOS, YOULA, S; CAMERON, DALE, R; FAU) 12 de Octubre de 2000 (2000-10-12) citado en la solicitud reivindicaciones; ejemplos; tablas	1-172, 174-176, 179-200
X	reivindicaciones; ejemplos, tablas	173, 177, 178
A	& US 6 608 027 B1 19 de Agosto de 2003 (2003-08-19) citado en la solicitud	

--/---

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
11 de Octubre de 2005	19/10/2005

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Haas, C

13

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/064456 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; LLINAS-BRUNET, MONTSE; GORYS,) 7 de Agosto de 2003 (2003-08-07) citado en la solicitud reivindicaciones; ejemplos; tabla 1	1-200
A	US 2003/191067 A1 (LLINAS-BRUNET MONTSE ET AL) 9 de Octubre de 2003 (2003-10-09) citado en la solicitud reivindicaciones; ejemplos	1-200
A	WO 00/09558 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; LLINAS-BRUNET, MONTSE; BAILEY, MURRAY, D; C) 24 de Febrero de 2000 (2000-02-24) citado en la solicitud reivindicaciones; ejemplos; tablas	1-200
A	WO 00/09543 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; LLINAS-BRUNET, MONTSE; BAILEY, MURRAY, D; C) 24 de Febrero de 2000 (2000-02-24) citado en la solicitud resumen; reivindicaciones; ejemplos; tablas	1-200

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/010494 13

Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 29-68, 83-122, 133-172 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja extra

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/010494 14

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03064455 A	07-08-2003	BR 0307297 A	21-12-2004
		CA 2369711 A1	30-07-2003
		CN 1639187 A	13-07-2005
		EP 1472278 A2	03-11-2004
		HR 20040689 A2	30-06-2005
		JP 2005524632 T	18-08-2005
		US 2003181363 A1	25-09-2003
WO 0059929 A	12-10-2000	AT 277945 T	15-10-2004
		AU 778390 B2	02-12-2004
		AU 3548000 A	23-10-2000
		BG 106970 A	31-05-2002
		BR 0009599 A	15-01-2002
		CA 2367127 A1	12-10-2000
		CN 1346365 A	24-04-2002
		CN 1618789 A	25-05-2005
		CZ 20013467 A3	12-06-2002
		DE 60014345 D1	04-11-2004
		DE 60014345 T2	17-02-2005
		EE 200100516 A	16-12-2002
		EP 1169339 A1	09-01-2002
		ES 2230084 T3	01-05-2005
		HK 1042714 A1	01-04-2005
		HR 20010720 A1	31-12-2002
		HU 0300121 A2	28-06-2003
		ID 30459 A	06-12-2001
		JP 2002542160 T	10-12-2002
		MX PA01010090 A	24-04-2002
		NO 20014857 A	31-10-2001
		NZ 515288 A	27-02-2004
		PL 350855 A1	10-02-2003
		PT 1169339 T	31-12-2004
		SK 14072001 A3	05-09-2002
		TR 200102878 T2	21-01-2002
		ZA 200107862 A	01-04-2004
US 6608027 B1	19-08-2003	NONE	
WO 03064456 A	07-08-2003	BR 0307408 A	28-12-2004
		CA 2370396 A1	01-08-2003
		CN 1642974 A	20-07-2005
		EP 1474441 A1	10-11-2004
		HR 20040697 A2	30-06-2005
US 2003191067 A1	09-10-2003	BR 0307517 A	28-12-2004
		WO 03064416 A1	07-08-2003
		CA 2369970 A1	01-08-2003
		CN 1642961 A	20-07-2005
		EP 1474423 A1	10-11-2004
		HR 20040696 A2	30-06-2005
WO 0009558 A	24-02-2000	AU 764655 B2	28-08-2003
		AU 5273299 A	06-03-2000
		BG 105230 A	31-10-2001
		BR 9912943 A	08-05-2001
		CA 2336597 A1	24-02-2000
		CN 1315965 A	03-10-2001
		EA 4765 B1	26-08-2004

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/010494 15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0009558 A		EE	200100080 A	15-08-2002
		EP	1105422 A1	13-06-2001
		HK	1039947 A1	25-02-2005
		HR	20010101 A1	28-02-2002
		HU	0104548 A2	29-04-2002
		ID	27784 A	26-04-2001
		JP	2002522657 T	23-07-2002
		NO	20010604 A	05-02-2001
		NZ	510395 A	19-12-2003
		PL	346051 A1	14-01-2002
		TR	200100438 T2	21-06-2001
		TW	577895 B	01-03-2004
		ZA	200100972 A	18-07-2002
WO 0009543 A	24-02-2000	AU	769738 B2	05-02-2004
		AU	5273199 A	06-03-2000
		BR	9913646 A	05-06-2001
		CA	2338946 A1	24-02-2000
		CN	1323316 A	21-11-2001
		CZ	20010516 A3	15-08-2001
		EA	3906 B1	30-10-2003
		EE	200100081 A	15-08-2002
		EP	1105413 A2	13-06-2001
		HR	20010102 A1	28-02-2002
		HU	0105144 A2	29-04-2002
		ID	27839 A	26-04-2001
		JP	2002522554 T	23-07-2002
		NO	20010683 A	02-04-2001
		NZ	510396 A	27-02-2004
		PL	346626 A1	25-02-2002
		SK	2062001 A3	08-10-2001
		TR	200100432 T2	21-09-2001
		TR	200200129 T2	21-06-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010494 16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 C07K5/08 A61K31/495 A61P31/12
//(C07D487/04,245:00,209:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/064455 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; LLINAS-BRUNET, MONTSE; GORYS, VIDA, J) 7 August 2003 (2003-08-07) cited in the application claims; example 8	1-172, 174-176, 179-200
X	abstract; claims; table 1	173,177, 178
A	WO 00/59929 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; TSANTRIZOS, YOULA, S; CAMERON, DALE, R; FAU) 12 October 2000 (2000-10-12) cited in the application claims; examples; tables	1-172, 174-176, 179-200
X	claims; examples; tables	173,177, 178
A	& US 6 608 027 B1 19 August 2003 (2003-08-19) cited in the application	

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 October 2005	19/10/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hass, C

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010494 17

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/064456 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; LLINAS-BRUNET, MONTSE; GORYS,) 7 August 2003 (2003-08-07) cited in the application claims; examples; table 1	1-200
A	US 2003/191067 A1 (LLINAS-BRUNET MONTSE ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application claims; examples	1-200
A	WO 00/09558 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; LLINAS-BRUNET, MONTSE; BAILEY, MURRAY, D; C) 24 February 2000 (2000-02-24) cited in the application claims; examples; tables	1-200
A	WO 00/09543 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; LLINAS-BRUNET, MONTSE; BAILEY, MURRAY, D; C) 24 February 2000 (2000-02-24) cited in the application abstract; claims; examples; tables	1-200

7

49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/010494 18

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Although claims 29-68, 83-122, 133-172 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

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

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/010494 19

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03064455 A	07-08-2003	BR	0307297 A	21-12-2004
		CA	2369711 A1	30-07-2003
		CN	1639187 A	13-07-2005
		EP	1472278 A2	03-11-2004
		HR	20040689 A2	30-06-2005
		JP	2005524632 T	18-08-2005
		US	2003181363 A1	25-09-2003
WO 0059929 A	12-10-2000	AT	277945 T	15-10-2004
		AU	778390 B2	02-12-2004
		AU	3548000 A	23-10-2000
		BG	105970 A	31-05-2002
		BR	0009599 A	15-01-2002
		CA	2367127 A1	12-10-2000
		CN	1346365 A	24-04-2002
		CN	1618789 A	25-05-2005
		CZ	20013467 A3	12-06-2002
		DE	60014345 D1	04-11-2004
		DE	60014345 T2	17-02-2005
		EE	200100516 A	16-12-2002
		EP	1169339 A1	09-01-2002
		ES	2230084 T3	01-05-2005
		HK	1042714 A1	01-04-2005
		HR	20010720 A1	31-12-2002
		HU	0300121 A2	28-06-2003
		ID	30459 A	06-12-2001
		JP	2002542160 T	10-12-2002
		MX	PA01010090 A	24-04-2002
		NO	20014857 A	31-10-2001
		NZ	515286 A	27-02-2004
		PL	350855 A1	10-02-2003
		PT	1169339 T	31-12-2004
		SK	14072001 A3	05-03-2002
		TR	200102878 T2	21-01-2002
		ZA	200107862 A	01-04-2004
US 6608027 B1	19-08-2003	NONE		
WO 03064456 A	07-08-2003	BR	0307408 A	28-12-2004
		CA	2370396 A1	01-08-2003
		CN	1642974 A	20-07-2005
		EP	1474441 A1	10-11-2004
		HR	20040697 A2	30-06-2005
US 2003191067 A1	09-10-2003	BR	0307517 A	28-12-2004
		WO	03064416 A1	07-08-2003
		CA	2369970 A1	01-08-2003
		CN	1642951 A	20-07-2005
		EP	1474423 A1	10-11-2004
		HR	20040696 A2	30-06-2005
WO 0009558 A	24-02-2000	AU	764655 B2	28-08-2003
		AU	5273299 A	06-03-2000
		BG	105230 A	31-10-2001
		BR	9912943 A	08-05-2001
		CA	2336597 A1	24-02-2000
		CN	1315965 A	03-10-2001
		EA	4765 B1	26-08-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

84

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/010494 20

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0009558 A		EE	200100080 A	15-08-2002
		EP	1105422 A1	13-06-2001
		HK	1039947 A1	25-02-2005
		HR	20010101 A1	28-02-2002
		HU	0104548 A2	29-04-2002
		ID	27784 A	26-04-2001
		JP	2002522557 T	23-07-2002
		NO	20010604 A	05-02-2001
		NZ	510395 A	19-12-2003
		PL	346051 A1	14-01-2002
		TR	200100438 T2	21-06-2001
		TW	577895 B	01-03-2004
		ZA	200100972 A	18-07-2002
WO 0009543 A	24-02-2000	AU	769738 B2	05-02-2004
		AU	5273199 A	06-03-2000
		BR	9913646 A	05-06-2001
		CA	2338946 A1	24-02-2000
		CN	1323316 A	21-11-2001
		CZ	20010516 A3	15-08-2001
		EA	3906 B1	30-10-2003
		EE	200100081 A	15-08-2002
		EP	1105413 A2	13-06-2001
		HR	20010102 A1	28-02-2002
		HU	0105144 A2	29-04-2002
		ID	27839 A	26-04-2001
		JP	2002522554 T	23-07-2002
		NO	20010683 A	02-04-2001
		NZ	510396 A	27-02-2004
		PL	346626 A1	25-02-2002
		SK	2062001 A3	08-10-2001
		TR	200100432 T2	21-09-2001
		TR	200200129 T2	21-06-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
13 de Octubre de 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/095403 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 487/04, C07K 5/08, A61K 31/495, A61P 31/12// (C07D 487/04, 245:00, 209:00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/010494

(22) Fecha de Registro Internacional: 29 de Marzo de 2005 (29.03.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/558,161	30 de Marzo de 2004 (30.03.2004)	US
60/562,418	14 de Abril de 2004 (14.04.2004)	US
60/612,381	22 de Septiembre de 2004 (22.09.2004)	US
60/612,460	22 de Septiembre de 2004 (22.09.2004)	US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) INTERMUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore, Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América sólamente) BLATT, Lawrence M. [US/US]; 10 Shorewiew, San Francisco, CA 94121 (US). WENGLOWSKY, Steven M. [US/US]; 3035 O'Neal Parkway, #358, Boulder, CO 80301 (US). ANDREWS, Steven, W. [US/US]; 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501 (US). CONDROSKI, Kevin R. [US/US]; 13892 Fox Ridge Drive, Broomfield, CO 80020 (US). JIANG, Yutang [CN/US]; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501 (US). KENNEDY, April L. [US/US]; 1225 Emerson Street, #A, Denver, CO 80218 (US). DOHERTY, George A. [US/US]; 1830 Keota Lane, Superior, CO 80027 (US). JOSEY John A. [US/US]; 7173 Burgundy Drive, Longmont, CO 80503 (US). STENGEL, Peter J. [US/US[; 1525 Cambridge Drive, Longmont, CO 80503 (US). WOODARD, Benjamin T. [US/US]; 109 Eagle Court, Golden, CO 80403 (US). MADDURU, Machender R. [IN/US]; 6125 Habitat Drive, Boulder, CO 80301 (US).

(74) Agente: MALLON, Joseph, J.; Knobbe, Martens, Olson and Bear, LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

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

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

Publicado:
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *con reivindicaciones enmendadas*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
1 de Diciembre de 2005
Fecha de publicación de las reivindicaciones enmendadas:
2 de Febrero de 2006

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

(54) Título: "COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL"

(57) Resumen: 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.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095403 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 487/04, C07K 5/08, A61K 31/495, A61P 31/12 // (C07D 487/04, 245:00, 209:00)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/010494

(22) International Filing Date: 29 March 2005 (29.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/558,161	30 March 2004 (30.03.2004)	US
60/562,418	14 April 2004 (14.04.2004)	US
60/612,381	22 September 2004 (22.09.2004)	US
60/612,460	22 September 2004 (22.09.2004)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): INTERMUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BLATT, Lawrence M. [US/US]; 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121 (US). WENGLOWSKY, Steven M. [US/US]; 3035 O'Neal Parkway, #35S, Boulder, CO 80301 (US). ANDREWS, Steven W. [US/US]; 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501 (US). CONDROSKI, Kevin R. [US/US]; 13892 Fox Ridge Drive, Broomfield, CO 80020 (US). JIANG, Yutong [CN/US]; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501 (US). KENNEDY, April L. [US/US]; 1225 Emerson Street, #A, Denver, CO 80218 (US). DOHERTY, George A. [US/US]; 1830 Keota Lane, Superior, CO 80027 (US). JOSEY, John A. [US/US]; 7173 Burgundy Drive, Longmont, CO 80503 (US). STENGEL, Peter J. [US/US]; 1525 Cambridge Drive, Longmont, CO 80503 (US). WOODARD, Benjamin T. [US/US]; 109 Eagle Court, Golden, CO 80403 (US). MADDURU, Machender R. [IN/US]; 6125 Habitat Drive, Boulder, CO 80301 (US).

(74) Agent: MALLON, Joseph, J.; Knobbe, Martens, Olson and Bear, LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

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

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *with amended claims*

(88) Date of publication of the international search report:
1 December 2005

Date of publication of the amended claims: 2 February 2006

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

(54) Title: MACROCYCLIC COMPOUNDS AS INHIBITORS OF VIRAL REPLICATION

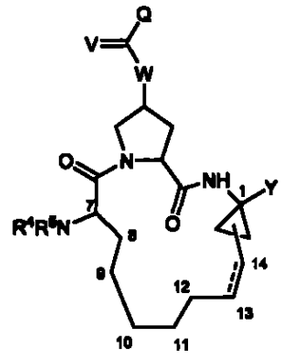
(57) Abstract: The embodiments provide macrocylic compounds, as well as compositions, including pharmaceutical compositions, comprising a subject compound. The embodiments further provide treatment methods, including methods of treating flaviviral infection, including hepatitis C virus infection and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

WO 2005/095403 A3

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

REIVINDICACIONES:

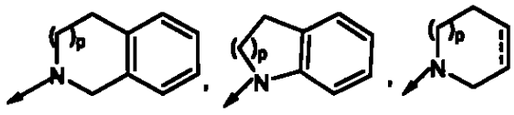
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula I:



I

donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxiamino, alcoxiheterociclilo, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7, 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;

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, 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;

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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^8 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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;

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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 a 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;

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,

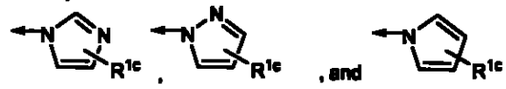
o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y $C_{6\text{ o }10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo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

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,

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,

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



;

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,

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

p= 0 o 1;

V se selecciona entre O, S, o NH;

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*;

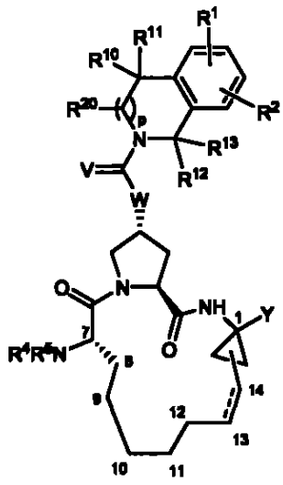
las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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}

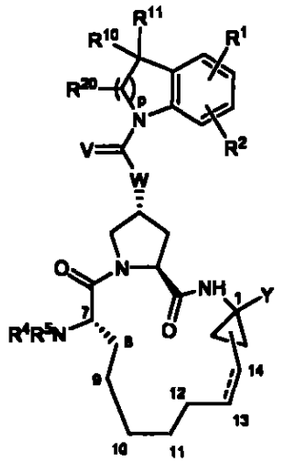
alcoxi, hidroxi–C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo;

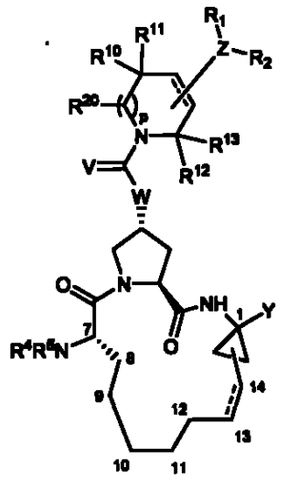
con la salvedad de que el compuesto de Fórmula I no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



II



III



IV

donde:

(aa) R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, 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, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

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

(cc) 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, 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;

(dd) 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(ee) 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(ff) 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, hidroxi, 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, 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^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;

(gg) 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 a 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;

(hh) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

(II) p= 0 o 1;

(JJ) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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; 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 $(CH_2)_nOR^6$;

(kk) R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, hidroxi–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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(ll) n = 1–4;

(mm) V se selecciona entre O, S, o NH;

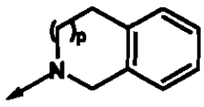
(nn) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15}, o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15}, donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

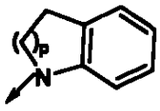
(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

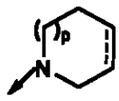
(pp) R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ arilo 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;

o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

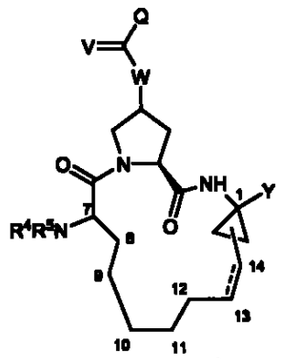
(qq) R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es  .

3. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es  .

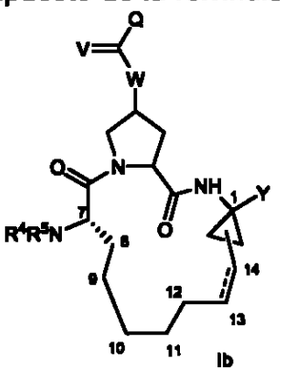
4. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es  .

5. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



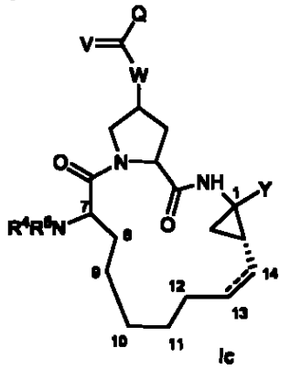
tiene la fórmula Ia: Ia .

6. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



tiene la fórmula Ib Ib .

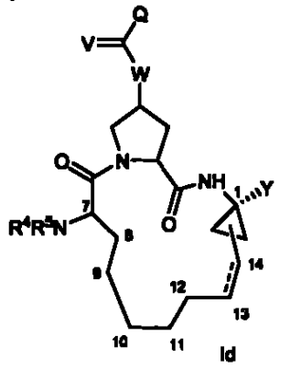
7. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Ic

tiene la fórmula Ic:

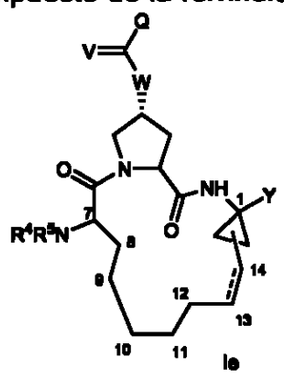
8. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Id

tiene la fórmula Id:

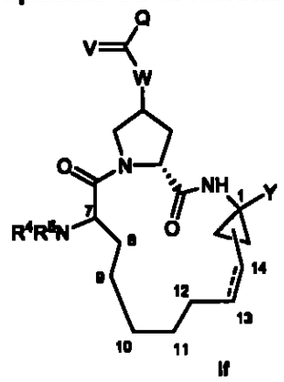
9. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Ie

tiene la fórmula Ie:

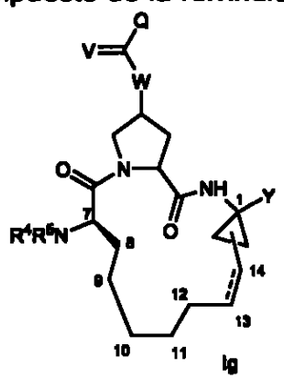
10. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



If

tiene la fórmula If:

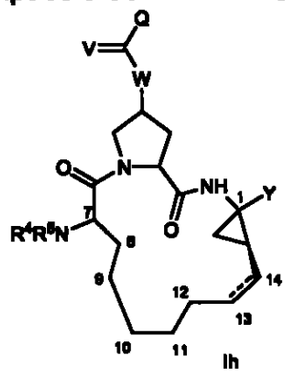
11. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Ig

tiene la fórmula Ig:

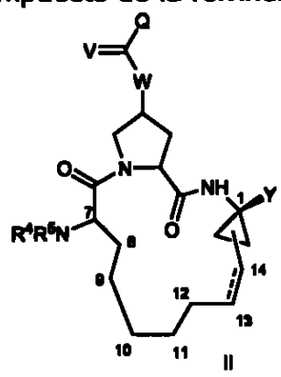
12. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Ih

tiene la fórmula Ih:

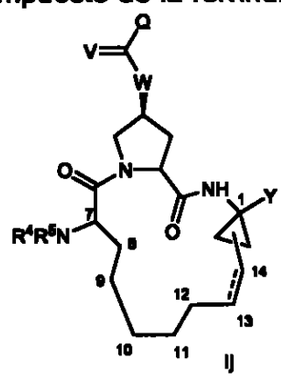
13. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



II

tiene la fórmula Ii:

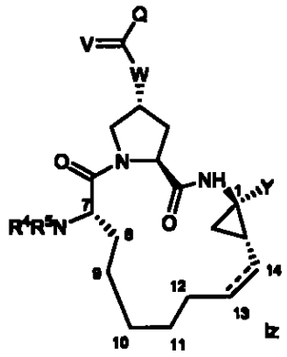
14. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Ij

tiene la fórmula Ij:

15. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Iz:



Iz

16. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE 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} alquilcicloalquilo, 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.

17. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE 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} alquilcicloalquilo, 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.

18. El compuesto de la reivindicación 3, , CARACTERIZADO PORQUE 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}

alquilcicloalquilo, 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.

19. El compuesto de la reivindicación 4, , CARACTERIZADO PORQUE 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} alquilcicloalquilo, 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.

20. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

21. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

22. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) el compuesto de la reivindicación 1; y

b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación libre de alcoholes y polioles.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de alcoholes de azúcar y cualquier poli (etilenglicol) (PEG).

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de tableta.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de capsuleta.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

29. Un método de tratar a la infección por el virus de hetatitis C en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

30. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE se logra una respuesta viral sostenida.

31. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

32. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

33. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

34. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

35. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

36. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

37. El método de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

38. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

39. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso IFN–α administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

40. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

41. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es INFERGEN consenso IFN–α.

42. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

43. Un método de tratar la fibrosis hepática en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

44. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

45. El método de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

46. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

47. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

48. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

49. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

50. El método de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

51. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

52. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

53. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

54. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso .

55. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente

seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

56. Un método de aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección por el virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

57. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

58. El método de la reivindicación 57, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

59. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

60. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

61. El método de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

62. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

63. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

64. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

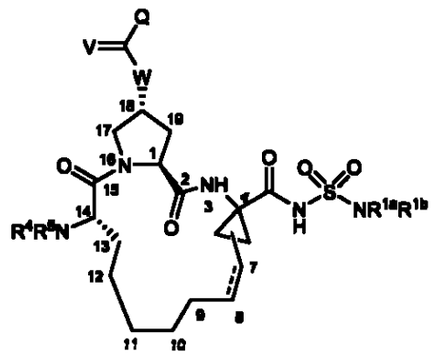
65. El método de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

66. El método de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

67. El método de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

68. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

69. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XI:



XI

donde:

(a) R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-8} 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;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y $C_{6 o 10}$ 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;

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;

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;

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



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;

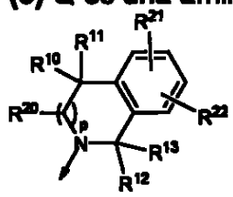
o R^{1c} es $NH(CO)OR^{1e}$ donde R^{1e} es C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo;

(b) W es O o NH;

(c) V se selecciona entre O, S, o NH;

(d) 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;

(e) Q es una amina secundaria bicíclica con la estructura:



donde R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $NHC(O)R^6$, $NHC(O)OR^6$, SO_mR^6 (m = 0, 1 o 2), o $NHS(O)_2R^6$; dicho tienilo, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi,

84

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;

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, $C_{6 \text{ o } 10}$ 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; 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;

donde p = 0 o 1;

donde R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, 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, 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; o R^{12} y R^{13} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

donde R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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;

donde n = 0–4;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

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

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, 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;

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, 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;

dichos R^{2c} y R^{2d} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

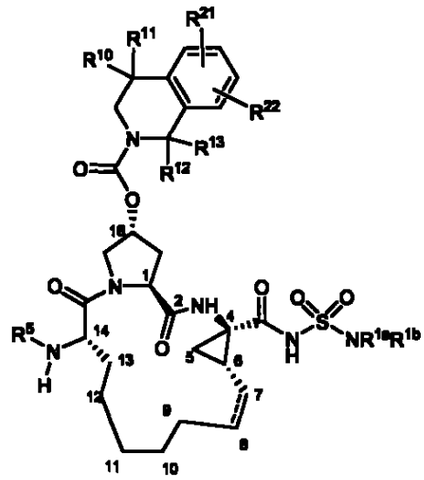
(f) R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi–C_{1-6} alquilo,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

(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 $S(O)_2R^8$;

(h) 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; y

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

70. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XII**:

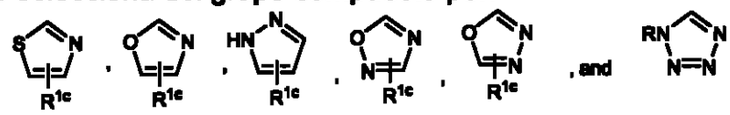


XII

donde:

(a) 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;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



;

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;

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;

(b) R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

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

(d) R^8 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo;

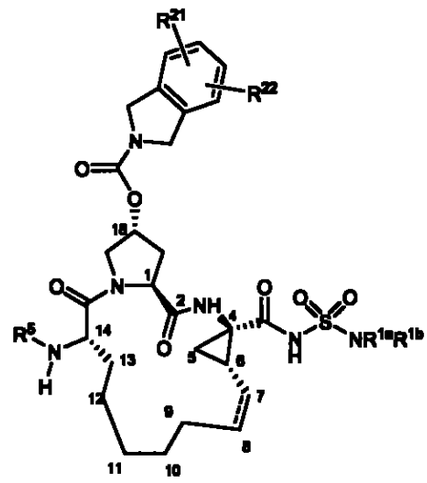
(e) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3–tetrahidofurilo;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, halo, 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;

(g) 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

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

71. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XIII**:

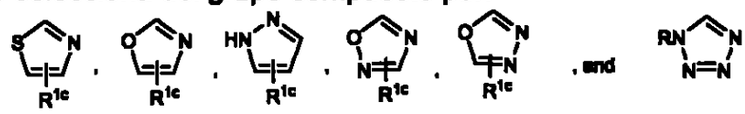


XIII

donde:

(a) 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;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



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;

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;

(b) R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

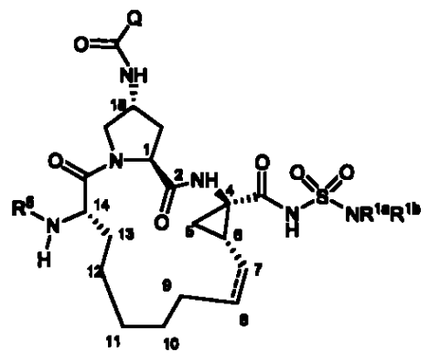
(c) R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

(d) 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;

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

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

72. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XIV:

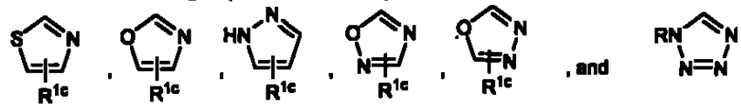


XIV

donde:

(a) 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;

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



donde R^{1c} es H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalcoxl, 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;

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;

(b) Q es C_6 o C_{10} arilo optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$, 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;

dichos R^{2c} y R^{2d} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi–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^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

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;

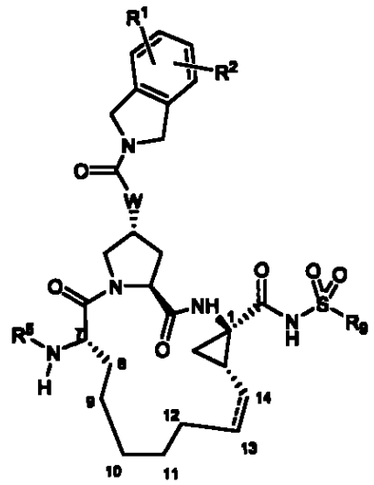
(c) R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

(d) 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;

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

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

73. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XV:



XV

donde:

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

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

(c) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3–tetrahidrofurilo;

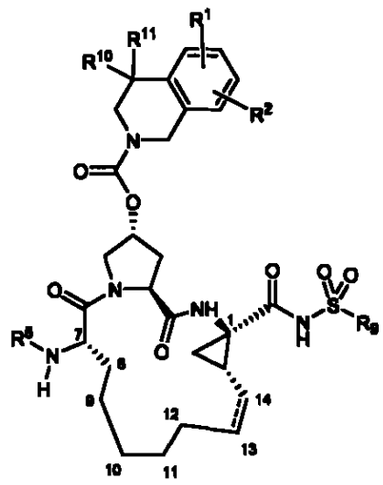
(d) R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

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

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

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

74. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XVI**:



XVI

donde:

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

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

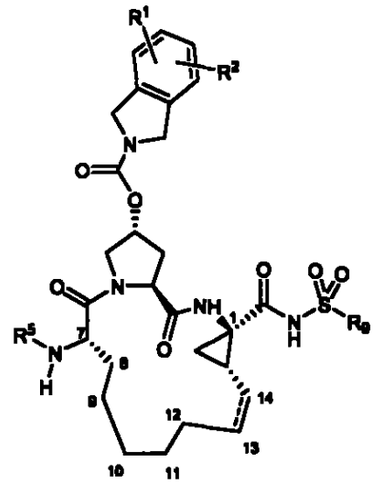
(c) R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

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

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, 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.

75. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XVII:



XVII

donde:

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

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

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

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

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

76. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) el compuesto de la reivindicación 69; y

b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

77. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

78. La composición farmacéutica de la reivindicación 77, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquier alcohol de azúcar y y poli (etilenglicol) (PEG).

79. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

80. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

81. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

82. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

83. Un método de tratar a la infección por el virus de hetatitis C en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 69.

84. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE se logra una respuesta viral sostenida.

85. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

86. El método de la reivindicación 85, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

87. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

88. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

89. El método de la reivindicación 88, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

90. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

91. El método de la reivindicación 90, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

92. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

93. El método de la reivindicación 92, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

94. El método de la reivindicación 92, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

95. El método de la reivindicación 92, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

96. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

97. Un método de tratar la fibrosis hepática en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 69.

98. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

99. El método de la reivindicación 98, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

100. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

101. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

102. El método de la reivindicación 101, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

103. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

104. El método de la reivindicación 103, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

105. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

106. El método de la reivindicación 105, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

107. El método de la reivindicación 105, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

108. El método de la reivindicación 105, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

109. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

110. Un método de aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección por el virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 69.

111. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

112. El método de la reivindicación 111, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

113. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

114. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

115. El método de la reivindicación 114, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

116. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

117. El método de la reivindicación 116, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

118. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

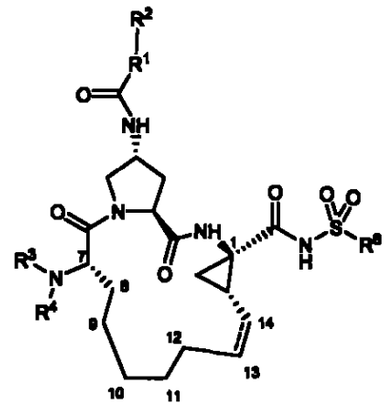
119. El método de la reivindicación 118, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

120. El método de la reivindicación 118, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

121. El método de la reivindicación 118, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

122. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

123. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XVIII**:



XVIII

donde

(a) R^1 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^5R^6, 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;

(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, 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;

(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, 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;

(d) 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 $S(O)_2R^7$;

(e) 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(f) R^7 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^7 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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;

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

(h) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

124. El compuesto de la reivindicación 123, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es fenilo, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta 1–2 NR^5R^6, halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-2} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, 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;

R^2 es H, fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, isoxazol, o pirazol, cada uno optativamente sustituido con hasta 1–2 NR^5R^6, 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;

R^3 es H;

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 $S(O)_2R^7$;

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 dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi–C_{1-6} alquilo, o 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;

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, hidroxi, 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, 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;

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

la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

125. El compuesto de la reivindicación 123, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es fenilo, benzotiazol, o benzotiofeno cada uno optativamente sustituido con hasta 1–2 halo, hidroxi, C_{1-2} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

R^2 es H o fenilo optativamente sustituido con hasta 1–2 halo, hidroxi, C_{1-3} alquilo, alquilo, o C_{1-3} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

R^3 es H;

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

R^5 es H y R^6 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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;

R^7 es C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo o fenilo; o R^7 es $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta un 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, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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

la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

126. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) el compuesto de la reivindicación 123; y

b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

127. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

128. La composición farmacéutica de la reivindicación 127, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquer alcohol de azúcar y y poli (etilenglicol) (PEG).

129. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

130. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

131. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

132. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

133. Un método de tratar a la infección por el virus de hetatitis C en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 123.

134. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE se logra una respuesta viral sostenida.

135. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

136. El método de la reivindicación 135, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

137. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

138. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

139. El método de la reivindicación 138, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

140. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

141. El método de la reivindicación 140, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

142. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

143. El método de la reivindicación 142, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

144. El método de la reivindicación 142, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

145. El método de la reivindicación 142, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

146. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

147. Un método de tratar la fibrosis hepática en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 123.

148. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

149. El método de la reivindicación 148, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

150. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

151. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

152. El método de la reivindicación 151, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

153. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

154. El método de la reivindicación 153, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

155. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

156. El método de la reivindicación 155, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

157. El método de la reivindicación 155, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

158. El método de la reivindicación 155, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

159. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

160. Un método de aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección por el virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 123.

161. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

162. El método de la reivindicación 161, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

163. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

164. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

165. El método de la reivindicación 164, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

166. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

167. El método de la reivindicación 166, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

168. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

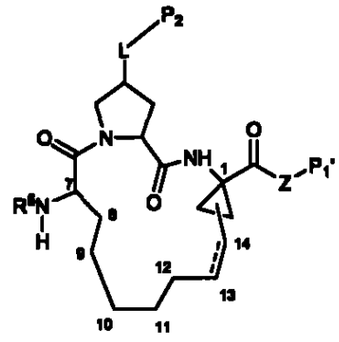
169. El método de la reivindicación 168, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

170. El método de la reivindicación 169, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

171. El método de la reivindicación 169, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* INFERGEN consenso.

172. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

173. Un compuesto de la fórmula:



CARACTERIZADO PORQUE :

(a) Z es un grupo configurado para unirse a través de un hidrógeno a una Unidad His57 imidazol de la NS3 proteasa y para unirse a través de un hidrógeno a un átomo de nitrógeno de NS3 proteasa Gly137;

(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;

(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;

(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;

(e) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

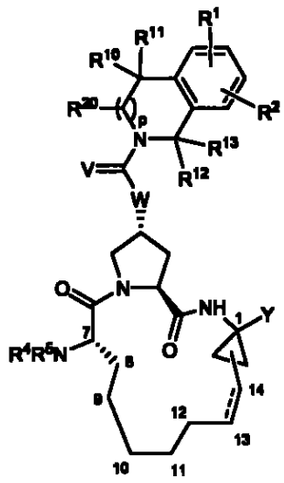
(f) R^5 se selecciona entre el grupo formado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

(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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi–

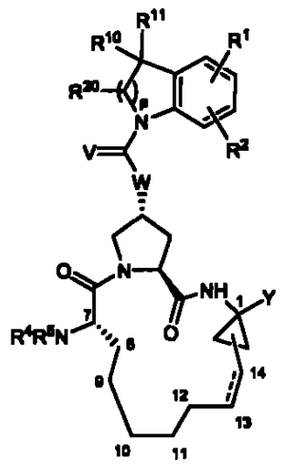
C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; y

(h) R^8 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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, 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

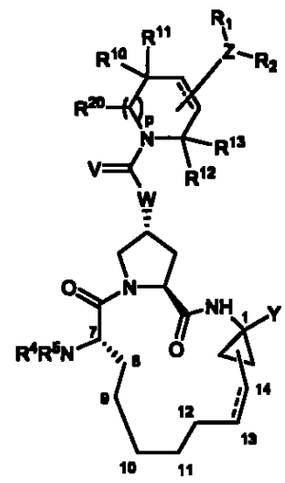
con la salvedad de que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



II



III



IV

donde:

(aa) R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, 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, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi

en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

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

(cc) 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, 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;

(dd) 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(ee) 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(ff) 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, hidroxi, 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, 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^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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

(gg) 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, 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;

(hh) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

(ii) p= 0 o 1;

(jj) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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; 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 $(CH_2)_nOR^8$;

(kk) R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, hidroxi–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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(ll) n = 1–4;

(mm) V se selecciona entre O, S, o NH;

(nn) 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;

(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

(pp) R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

(qq) R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

174. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

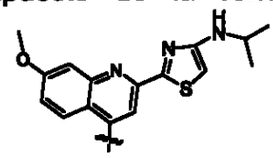
175. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo –W–C(=V)–, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S o NH.

176. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

177. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE P2 también es posicionado por L para formar una interacción de enlace 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.

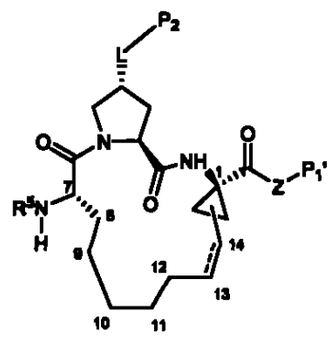
178. El compuesto de la reivindicación 173, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

179. El compuesto de la reivindicación 173, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

180. El compuesto de la reivindicación 173, CARACTERIZADO PORQUE P2 es 

.

181. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula



182. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

183. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo –W–C(=V)–, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

184. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

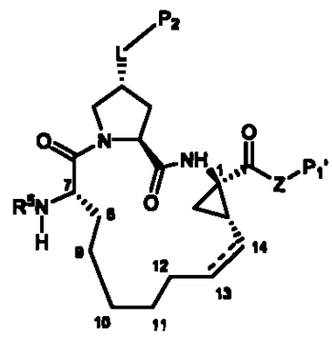
185. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE P2 también es posicionado por L para formar una interacción de enlace de hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa

seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

186. El compuesto de la reivindicación 181, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

187. El compuesto de la reivindicación 181, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

188. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula



189. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

190. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo –W–C(=V)–, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

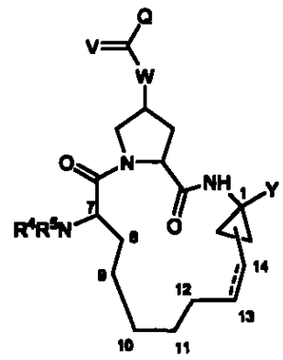
191. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

192. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE P2 también es posicionado por L para formar una interacción de enlace 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.

193. El compuesto de la reivindicación 188, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

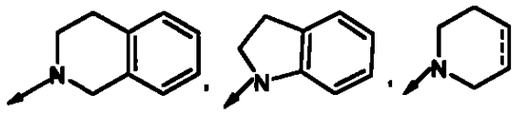
194. El compuesto de la reivindicación 188, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

195. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, 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;

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, 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;

R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

Y es $COOR^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo;

p= 0 o 1;

V se selecciona entre O, S, o NH;

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;

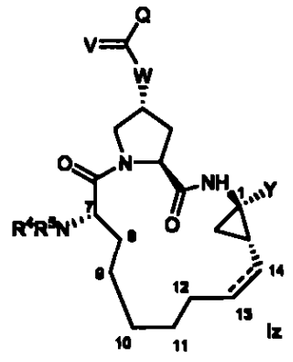
la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente

Ap3

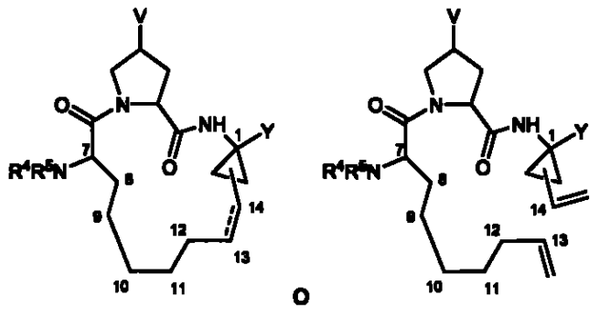
sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

196. El compuesto de la reivindicación 195 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula 

.

197. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



donde:

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, 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;

R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

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

p= 0 o 1;

V se selecciona entre OH, SH, o NH_2;

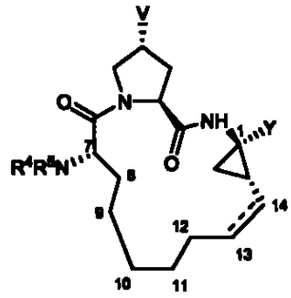
la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o

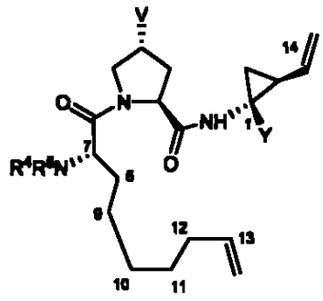
R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

198. El compuesto de la reivindicación 197 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula



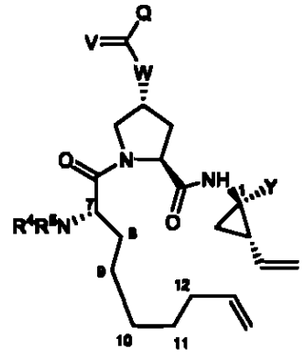
o



199. El compuesto de la reivindicación 198 , CARACTERIZADO PORQUE 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

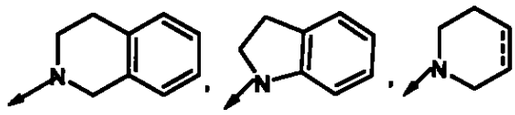
dos halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, y donde V se selecciona entre OH y NH_2.

200. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, 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;

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, 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;

R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

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, hidroxi, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico

p= 0 o 1;

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

la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

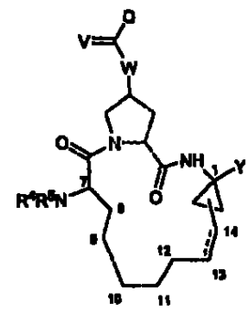
R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ arilo 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

110

WHAT IS CLAIMED IS:

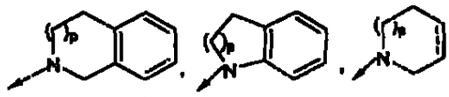
1. A compound having the Formula I:



I

wherein:

Q is a core ring selected from:



wherein the core ring can be unsubstituted or substituted with H, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, substituted C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, substituted C_{1-6} alkoxy, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, pyrimidal, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, sulphonamido, urea, thiourea, amido, keto, carboxyl, carbamyl, sulphide, sulphoxide, sulphone, amino, alkoxyamino, alkyoxyheterocyclyl, alkylamino, alkylcarboxy, carbonyl, spirocyclic cyclopropyl, spirocyclic cyclobutyl, spirocyclic cyclopentyl, or spirocyclic cyclohexyl,

or Q is R^1-R^2, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, or benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^6R^7, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; and R^2 is H, phenyl,

pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, or benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^6R^7, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

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

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

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

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

Y is a sulfonimide of the formula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl, or R^9 is

112

$C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^9 is a C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro groups, NR^6R^7, $NR^{1a}R^{1b}$, or (CO)OH, or R^9 is a heteroaromatic ring optionally substituted up to two times with halo, cyano, nitro, hydroxyl, or C_{1-6} alkoxy; or Y is a carboxylic acid or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof;

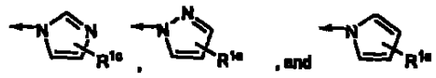
wherein R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl,

or R^{1a} and R^{1b} are each independently H and $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro,

or R^{1a} and R^{1b} are each independently H, heterocycle, which is a five-, six-, or seven-membered, saturated or unsaturated heterocyclic molecule, containing from one to four heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur,

or $NR^{1a}R^{1b}$ is a three- to six- membered alkyl cyclic secondary amine, which optionally has one to three hetero atoms incorporated in the ring, and which is optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl,

or $NR^{1a}R^{1b}$ is a heteroaryl selected from the group consisting of:



;

wherein R^{1c} is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkoxy, NO_2, $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, or $NH(CO)NHR^{1d}$, wherein each R^{1d} is independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl,

or R^{1c} is $NH(CO)OR^{1e}$, wherein R^{1e} is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl;

p= 0 or 1;

V is selected from O, S, or NH;

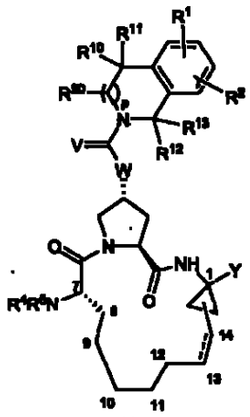
when V is O or S, W is selected from O, NR^{15}, or CR^{15}; when V is NH, W is selected from NR^{15} or CR^{15}, where R^{15} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro;

the dashed lines represent an optional double bond;

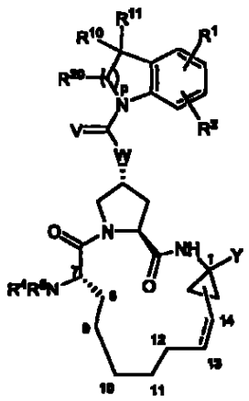
R^{21} is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or phenyl; or R^{21} is C_6 or 10 aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or or R^{21} is pyridal, pyrimidal, pyrazinyl, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, or thiophenoxy; and

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

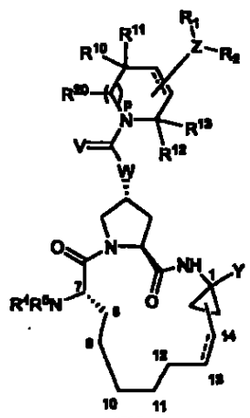
with the proviso that the compound of Formula I does not include a compound having the Formula II, III, or IV:



II



III



IV

wherein:

(aa) R^1 and R^2 are each independently H, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6}

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

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

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

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

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

(ff) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^8 is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three

halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^8 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro groups; or R^8 is a tetrahydrofuran ring linked through the C_3 or C_4 position of the tetrahydrofuran ring; or R^8 is a tetrapyranyl ring linked through the C_4 position of the tetrapyranyl ring;

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

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

(ii) p= 0 or 1;

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

(kk) R^{29} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ where R^{14} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^{14} is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, in the definition of R^{12} and R^{13} is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

(ll) n = 1-4;

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

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

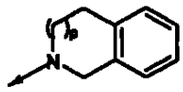
118

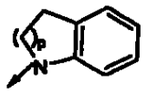
117

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

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

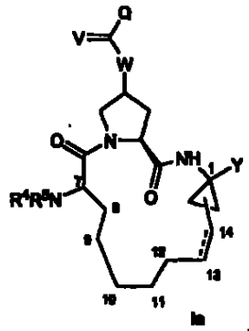
(qq) R^{22} is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or phenyl.

2. The compound of Claim 1, wherein the core ring is  .

3. The compound of Claim 1, wherein the core ring is  .

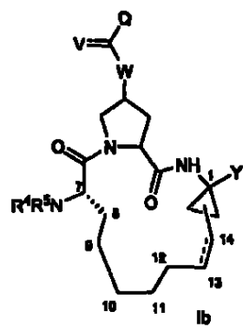
4. The compound of Claim 1, wherein the core ring is  .

5. The compound of Claim 1 of the formula Ia:



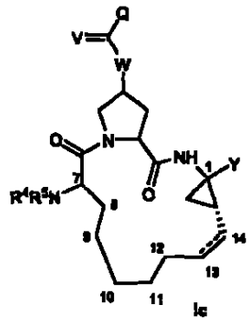
Ia

119



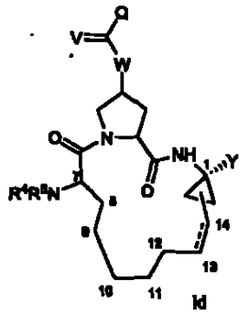
Ib

6. The compound of Claim 1 of the formula Ib



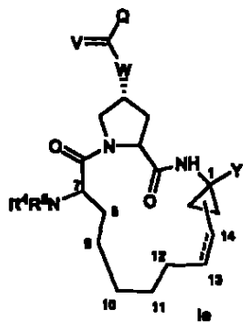
Ic

7. The compound of Claim 1 of the formula Ic:



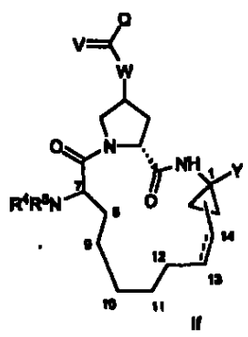
Id

8. The compound of Claim 1 of the formula Id:



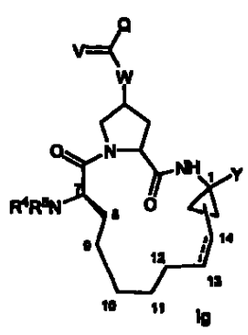
Ie

9. The compound of Claim 1 of the formula Ie:



If

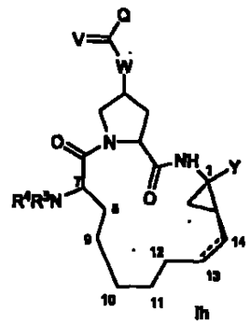
10. The compound of Claim 1 of the formula If:



Ig

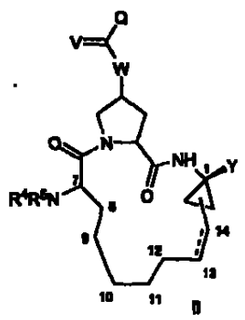
11. The compound of Claim 1 of the formula Ig:

120



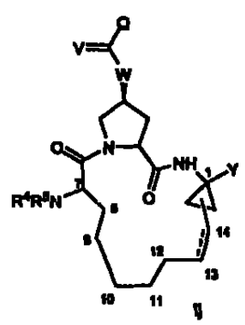
Ih

12. The compound of Claim 1 of the formula Ih:



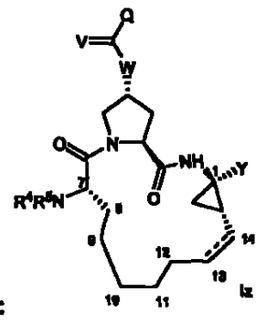
Ii

13. The compound of Claim 1 of the formula Ii:



Ij

14. The compound of Claim 1 of the formula Ij:



15. The compound of Claim 1 of the formula Iz:

16. The compound of Claim 1, wherein Y is sulfonimide of the formula –$C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, and $NR^{1a}R^{1b}$, wherein R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl.

17. The compound of Claim 2, wherein Y is sulfonimide of the formula –$C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, and $NR^{1a}R^{1b}$, wherein R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl.

18. The compound of Claim 3, wherein Y is sulfonimide of the formula –$C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, and $NR^{1a}R^{1b}$, wherein R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl.

19. The compound of Claim 4, wherein Y is sulfonimide of the formula –$C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, and $NR^{1a}R^{1b}$, wherein R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl.

20. The compound of Claim 1, wherein the C13-C14 double bond is cis.

21. The compound of Claim 1, wherein the C13-C14 double bond is trans.

22. A pharmaceutical composition comprising:

a) the compound of Claim 1; and

123

b) a pharmaceutically acceptable carrier.

23. The pharmaceutical composition of Claim 22 in a formulation free of any alcohol and any poly-ol.

24. The pharmaceutical composition of Claim 23, wherein the formulation is free of any sugar alcohol and any poly (ethylene glycol) (PEG).

25. The pharmaceutical composition of Claim 22 in an aqueous formulation free of any excipient that reduces polarity in the aqueous formulation.

26. The pharmaceutical composition of Claim 22 in a tablet formulation.

27. The pharmaceutical composition of Claim 22 in a caplet formulation.

28. The pharmaceutical composition of Claim 22 in a capsule formulation.

29. A method of treating a hepatitis C virus infection in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 1.

30. The method of Claim 29, wherein a sustained viral response is achieved.

31. The method of Claim 29, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

32. The method of Claim 31, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

33. The method of Claim 29, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

34. The method of Claim 29, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

35. The method of Claim 34, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

36. The method of Claim 29, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

37. The method of Claim 36, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

38. The method of Claim 29, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

39. The method of Claim 38, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

40. The method of Claim 38, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

41. The method of Claim 38, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

42. The method of Claim 29, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

43. A method of treating liver fibrosis in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 1.

44. The method of Claim 43, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

45. The method of Claim 44, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

46. The method of Claim 43, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

47. The method of Claim 43, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

48. The method of Claim 47, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

49. The method of Claim 43, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

50. The method of Claim 49, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

51. The method of Claim 43, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

52. The method of Claim 51, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

53. The method of Claim 51, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

54. The method of Claim 51, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

55. The method of Claim 43, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

56. A method of increasing liver function in an individual having a hepatitis C virus infection, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 1.

57. The method of Claim 56, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

58. The method of Claim 57, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

59. The method of Claim 56, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

60. The method of Claim 56, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

61. The method of Claim 60, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

62. The method of Claim 56, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

63. The method of Claim 62, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

64. The method of Claim 56, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

65. The method of Claim 64, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

66. The method of Claim 64, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

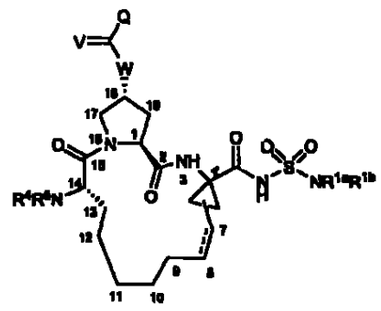
67. The method of Claim 64, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

68. The method of Claim 56, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-

126

dideoxycytidine, 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

69. A compound having the Formula XI:



XI

wherein:

(a) R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

or R^{1a} and R^{1b} are each independently H and $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

or R^{1a} and R^{1b} are each independently H or heterocycle, which is a five-, six-, or seven-membered, saturated or unsaturated heterocyclic molecule, containing from one to four heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur;

or $NR^{1a}R^{1b}$ is a three- to six- membered alkyl cyclic secondary amine, which optionally has one to three hetero atoms incorporated in the ring, and which is optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

or $NR^{1a}R^{1b}$ is a heteroaryl selected from the group consisting of:



wherein R^{1a} is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkoxy, NO_2, $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, or $NH(CO)NHR^{1d}$, wherein each R^{1d} is independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl;

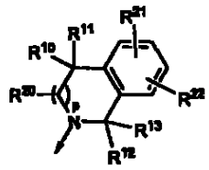
or R^{1c} is $NH(CO)OR^{1a}$ wherein R^{1a} is C_{1-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl;

(b) W is O or NH;

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

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

(e) Q is a bicyclic secondary amine with the structure of:



wherein R^{21} and R^{22} are each independently H, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, pyrimidal, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 (m = 0, 1 or 2), or $NHS(O)_2R^8$; said thienyl, pyrimidal, furanyl, thiazolyl and oxazolyl in the definition of R^{21} and R^{22} are optionally substituted by up to two halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, phenoxy and thiophenoxy in the definition of R^{21} and R^{22} are optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

128

wherein R^{10} and R^{11} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, or $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ where R^{14} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^{14} is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, in the definition of R^{12} and R^{13} is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^{10} and R^{11} are taken together with the carbon to which they are attached to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; or R^{10} and R^{11} are combined as O;

wherein p = 0 or 1;

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

wherein R^{20} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, or $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ where R^{14} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-}

730

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

wherein n = 0-4;

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

or R^2 is $R^{2a}R^{2b}$ when W = NH and V = O, wherein

R^{2a} is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, or benzimidazole, each optionally substituted with up to three $NR^{2c}R^{2d}$, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

R^{2b} is H, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, naphthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, or benzimidazole, each optionally substituted with up to three $NR^{2c}R^{2d}$, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl,

134

130

C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

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

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

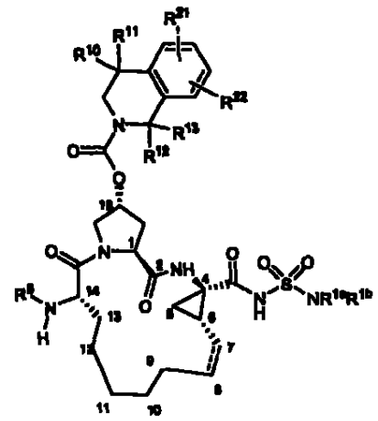
(g) R^5 is H, C_{1-6} alkyl, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, or $S(O)_2R^8$;

(h) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^8 is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; and

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

70. The compound of Claim 69 having the Formula XII:

432

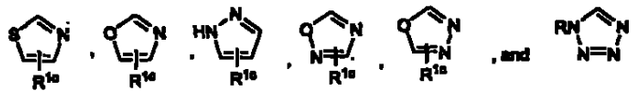


XII

wherein:

(a) R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

or R^{1a} and R^{1b} are each independently H or heteroaryl selected from the group consisting of:



wherein R^{1c} is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkoxy, NO_2, $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, or $NH(CO)NHR^{1d}$, wherein each R^{1d} is independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl;

or $NR^{1a}R^{1b}$ is a three- to six- membered alkyl cyclic secondary amine, which optionally has one to three hetero atoms incorporated in the ring, and which is optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

(b) R^{21} and R^{22} are each independently H, halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, or C_{1-3} alkoxy;

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

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

132

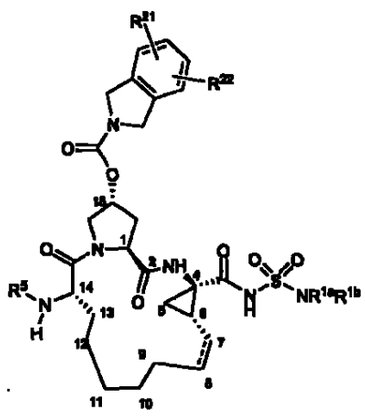
(e) R^{18} C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, or 3-tetrahydofuryl;

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

(g) R^{12} and R^{13} are each independently H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 halo atoms; and

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

71. The compound of Claim 69 having the Formula XIII:

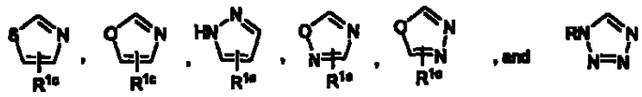


XIII

wherein:

(a) R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

or R^{1a} and R^{1b} are each independently H or heteroaryl selected from the group consisting of:



434

133

wherein R^{1c} is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkoxy, NO_2, $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, or $NH(CO)NHR^{1d}$, wherein each R^{1d} is independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl;

or $NR^{1a}R^{1b}$ is a three- to six- membered alkyl cyclic secondary amine, which optionally has one to three hetero atoms incorporated in the ring, and which is optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

(b) R^{21} and R^{22} are each independently H, halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, or C_{1-3} alkoxy;

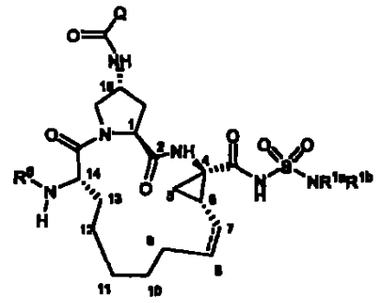
(c) R^5 is H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, or $C(O)OR^8$;

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

(e) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, or 3-tetrahydrofuryl; and

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

72. The compound of Claim 69 having the Formula XIV:



XIV

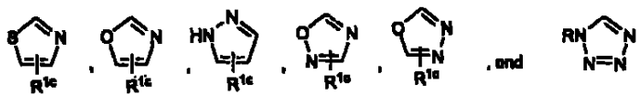
wherein:

(a) R^{1a} and R^{1b} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

or R^{1a} and R^{1b} are each independently H or heteroaryl selected from a group consisting of:

195

134



wherein R^{1a} is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} cycloalkoxy, NO_2, $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, or $NH(CO)NHR^{1d}$, wherein each R^{1d} is independently H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl;

or $NR^{1a}R^{1b}$ is a three- to six- membered alkyl cyclic secondary amine, which optionally has one to three hetero atoms incorporated in the ring, and which is optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, amido, or phenyl;

(b) Q is C_6 or C_{10} aryl optionally substituted with up to three $NR^{2c}R^{2d}$, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy; hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

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

or R^{2a} is an unsaturated five- or six-membered heteroaryl, or such defined heteroaryl fused to another cycle be it heterocycle or any other cycle;

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

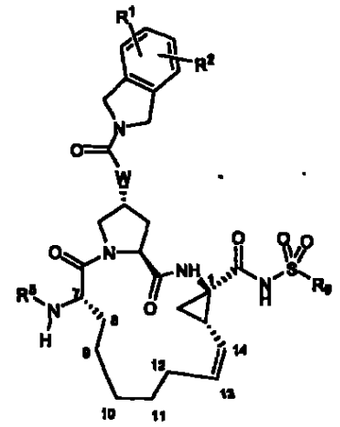
(d) R^6 and R^7 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, or phenyl;

(e) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, or 3-tetrahydrofuryl; and

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

73. The compound of Claim 69 having the Formula XV:

136



XV

wherein:

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

(b) R^5 is H, C(O)OR^8 or C(O)NHR^8;

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

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

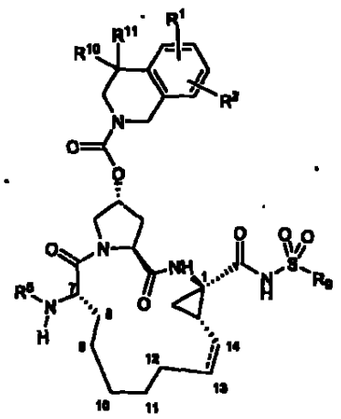
(e) R^{10} and R^{11} are each independently H, C_{1-3} alkyl, or C_{4-5} cycloalkyl;

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

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

74. The compound of Claim 69 having the Formula XVI:

139



XVI

wherein:

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

(b) R^5 is H, C(O)OR^8 or C(O)NHR^8;

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

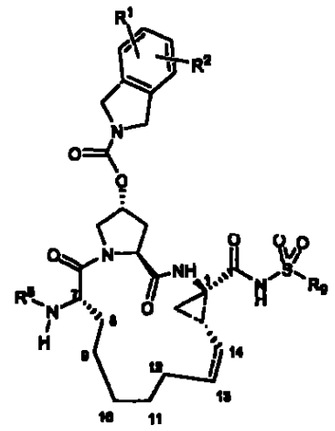
(d) R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy;

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

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

75. The compound of Claim 69 having the Formula XVII:

438



XVII

wherein:

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

(b) R^5 is H, C(O)OR^8 or C(O)NHR^8;

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

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

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

76. A pharmaceutical composition comprising:

a) the compound of Claim 69; and

b) a pharmaceutically acceptable carrier.

77. The pharmaceutical composition of Claim 76 in a formulation free of any alcohol and any poly-ol.

78. The pharmaceutical composition of Claim 77, wherein the formulation is free of any sugar alcohol and any poly (ethylene glycol) (PEG).

79. The pharmaceutical composition of Claim 76 in an aqueous formulation free of any excipient that reduces polarity in the aqueous formulation.

139

80. The pharmaceutical composition of Claim 76 in a tablet formulation.

81. The pharmaceutical composition of Claim 76 in a caplet formulation.

82. The pharmaceutical composition of Claim 76 in a capsule formulation.

83. A method of treating a hepatitis C virus infection in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 69.

84. The method of Claim 83, wherein a sustained viral response is achieved.

85. The method of Claim 83, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

86. The method of Claim 85, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

87. The method of Claim 83, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

88. The method of Claim 83, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

89. The method of Claim 88, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

90. The method of Claim 83, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

91. The method of Claim 90, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

92. The method of Claim 83, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

93. The method of Claim 92, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

94. The method of Claim 92, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

95. The method of Claim 92, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

96. The method of Claim 83, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

97. A method of treating liver fibrosis in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 69.

98. The method of Claim 97, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

99. The method of Claim 98, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

100. The method of Claim 97, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

101. The method of Claim 97, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

102. The method of Claim 101, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

103. The method of Claim 97, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

444

104. The method of Claim 103, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

105. The method of Claim 97, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

106. The method of Claim 105, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

107. The method of Claim 105, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

108. The method of Claim 105, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

109. The method of Claim 97, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, .2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

110. A method of increasing liver function in an individual having a hepatitis C virus infection, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 69.

111. The method of Claim 110, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

112. The method of Claim 111, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

113. The method of Claim 110, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

141

114. The method of Claim 110, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

115. The method of Claim 114, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

116. The method of Claim 110, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

117. The method of Claim 116, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

118. The method of Claim 110, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

119. The method of Claim 118, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

120. The method of Claim 118, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

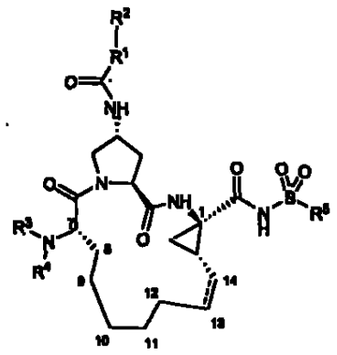
121. The method of Claim 118, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

122. The method of Claim 110, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

123. A compound having the Formula XVIII:

143

142



XVIII

wherein

(a) R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, or benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^5R^6, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

(b) R^2 is H, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, or benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^5R^6, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

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

144

(d) R^4 is C_{1-6} alkyl, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, or $S(O)_2R^7$;

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

(f) R^7 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^7 is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

(g) R^8 is C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, or C_{1-3} alkoxy; and

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

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

124. The compound of Claim 123, wherein

R^1 is phenyl, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, or benzimidazole, each optionally substituted with up to 1-2 NR^5R^6, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-2} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

R^2 is H, phenyl, pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, isoxazole, or pyrazole, each optionally substituted with up to 1-2 NR^5R^6, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

R^3 is H;

R^4 is C_{1-6} alkyl, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, or $S(O)_2R^7$;

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

R^7 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^7 is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

R^8 is C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, or C_{1-3} alkoxy; and the dashed line represents an optional double bond.

125. The compound of Claim 123, wherein

R^1 is phenyl, benzothiazole, or benzothiophene each optionally substituted with up to 1-2 halo, hydroxy, C_{1-2} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

R^2 is H or phenyl optionally substituted with up to 1-2 halo, hydroxy, C_{1-3} alkyl, alkyl, or C_{1-3} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

R^3 is H;

R^4 is C_{1-6} alkyl, $C(O)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, or $C(O)OR^7$;

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

R^7 is C_{1-6} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo or phenyl; or R^7 is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally

145

substituted by up to one halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

R^8 is C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, or C_{1-3} alkoxy; and the dashed line represents an optional double bond.

126. A pharmaceutical composition comprising:

a) the compound of Claim 123; and

b) a pharmaceutically acceptable carrier.

127. The pharmaceutical composition of Claim 126 in a formulation free of any alcohol and any poly-ol.

128. The pharmaceutical composition of Claim 127, wherein the formulation is free of any sugar alcohol and any poly (ethylene glycol) (PEG).

129. The pharmaceutical composition of Claim 126 in an aqueous formulation free of any excipient that reduces polarity in the aqueous formulation.

130. The pharmaceutical composition of Claim 126 in a tablet formulation.

131. The pharmaceutical composition of Claim 126 in a caplet formulation.

132. The pharmaceutical composition of Claim 126 in a capsule formulation.

133. A method of treating a hepatitis C virus infection in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 123.

134. The method of Claim 133, wherein a sustained viral response is achieved.

135. The method of Claim 133, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

147

136. The method of Claim 135, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

137. The method of Claim 133, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

138. The method of Claim 133, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

139. The method of Claim 138, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

140. The method of Claim 133, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

141. The method of Claim 140, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

142. The method of Claim 133, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

143. The method of Claim 142, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

144. The method of Claim 142, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

145. The method of Claim 142, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

146. The method of Claim 133, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

148

147. A method of treating liver fibrosis in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 123.

148. The method of Claim 147, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

149. The method of Claim 148, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

150. The method of Claim 147, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

151. The method of Claim 147, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

152. The method of Claim 151, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

153. The method of Claim 147, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

154. The method of Claim 153, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

155. The method of Claim 147, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

156. The method of Claim 155, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

157. The method of Claim 155, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days. .

158. The method of Claim 155, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

149

148

159. The method of Claim 147, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

160. A method of increasing liver function in an individual having a hepatitis C virus infection, the method comprising administering to the individual an effective amount of the compound of Claim 123.

161. The method of Claim 160, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog.

162. The method of Claim 161, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

163. The method of Claim 160, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

164. The method of Claim 160, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-a.

165. The method of Claim 164, wherein the thymosin-a is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

166. The method of Claim 160, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-?).

167. The method of Claim 166, wherein the IFN-? is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

168. The method of Claim 160, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-a).

456

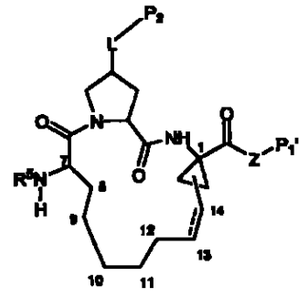
169. The method of Claim 168, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

170. The method of Claim 169, wherein the IFN-a is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-a administered at a dosing interval of once every 7 days.

171. The method of Claim 169, wherein the IFN-a is INFERGEN consensus IFN-a.

172. The method of Claim 160, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

173. A compound of the formula:



wherein:

(a) Z is a group configured to hydrogen bond to an NS3 protease His57 imidazole moiety and to hydrogen bond to a NS3 protease Gly137 nitrogen atom;

(b) P_1' is a group configured to form a non-polar interaction with at least one NS3 protease S1' pocket moiety selected from the group consisting of Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, and Phe43;

(c) L is a linker group consisting of from 1 to 5 atoms selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, hydrogen, and sulfur;

(d) P2 is selected from the group consisting of unsubstituted aryl, substituted aryl, unsubstituted heteroaryl, substituted heteroaryl, unsubstituted heterocyclic and substituted heterocyclic; P2 being positioned by L to form a non-polar interaction

150

with at least one NS3 protease S2 pocket moiety selected from the group consisting of His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 and Asp81;

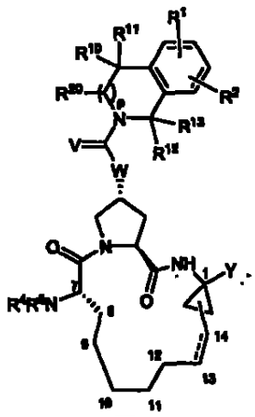
(e) the dashed line represents an optional double bond;

(f) R^5 is selected from the group consisting of H, C(O)NR^6R^7 and C(O)OR^8;

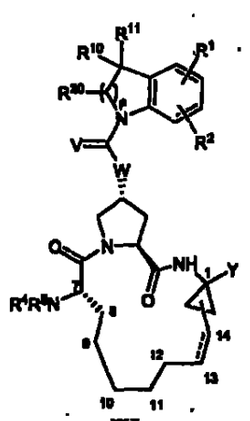
(g) R^6 and R^7 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or phenyl, said phenyl optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6}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

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

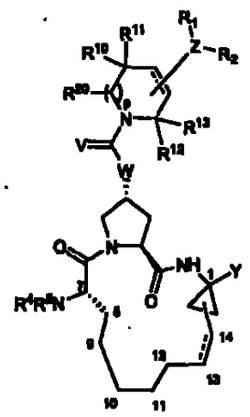
with the proviso that the compound does not include a compound having the Formula II, III, or IV:



II



III



IV

452

151

wherein:

(aa) R^1 and R^2 are each independently H, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, pyrimidal, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8, $NHS(O)_2R^8$, $CH_2NR^6R^7$, $OCH_2NR^6R^7$, or OCH_2R^9 where R^9 is imidazolyl or pyrazolyl; said thienyl, pyrimidal, furanyl, thiazolyl and oxazolyl in the definition of R^1 and R^2 are optionally substituted by up to two halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, phenoxy and thiophenoxy in the definition of R^1 and R^2 are optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

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

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

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

(ee) R^6 and R^7 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or phenyl, said phenyl optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^6 and R^7 are taken together

46

with the nitrogen to which they are attached to form indolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl;

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

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

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

459

alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^{10} and R^{11} are taken together with the carbon to which they are attached to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; or R^{10} and R^{11} are combined as O;

(ii) p= 0 or 1;

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

(kk) R^{20} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ where R^{14} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^{14} is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, in the definition of R^{12} and R^{13} is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

154

(ll) n = 1-4;

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

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

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

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

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

174. The compound of Claim 173 in which L consists of from 2 to 5 atoms.

175. The compound of Claim 173 in which L comprises a -W-C(=V)- group, where V and W are each individually selected from O, S or NH.

176. The compound of Claim 173 in which L is selected from the group consisting of ester, amide, carbamate, thioester, and thioamide.

177. The compound of Claim 173 in which P2 is further positioned by L to form a hydrogen bonding interaction with at least one NS3 protease S2 pocket moiety selected from the group consisting of His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 and Asp81.

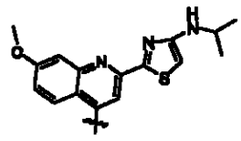
178. The compound of Claim 173, wherein the C13-C14 double bond is cis.

179. The compound of Claim 173, wherein the C13-C14 double bond is trans.

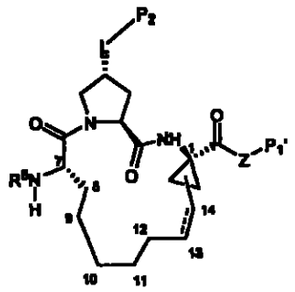
456

155

180. The compound of Claim 173, in which P2 is



181. The compound of Claim 173 of the formula



182. The compound of Claim 181 in which L consists of from 2 to 5 atoms.

183. The compound of Claim 181 in which L comprises a -W-C(=V)- group, where V and W are each individually selected from O, S, or NH.

184. The compound of Claim 181 in which L is selected from the group consisting of ester, amide, carbamate, thioester, and thioamide.

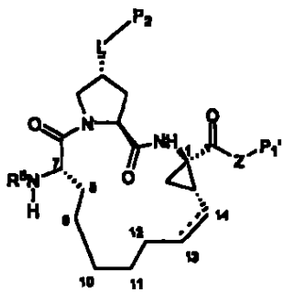
185. The compound of Claim 181 in which P2 is further positioned by L to form a hydrogen bonding interaction with at least one NS3 protease S2 pocket moiety selected from the group consisting of His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 and Asp81.

186. The compound of Claim 181, wherein the C13-C14 double bond is cis.

187. The compound of Claim 181, wherein the C13-C14 double bond is trans.

188. The compound of Claim 173 of the formula

157



189. The compound of Claim 188 in which L consists of from 2 to 5 atoms.

190. The compound of Claim 188 in which L comprises a -W-C(=V)- group, where V and W are each individually selected from O, S, or NH.

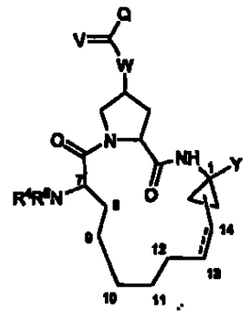
191. The compound of Claim 188 in which L is selected from the group consisting of ester, amide, carbamate, thioester, and thioamide.

192. The compound of Claim 188 in which P2 is further positioned by L to form a hydrogen bonding interaction with at least one NS3 protease S2 pocket moiety selected from the group consisting of His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 and Asp81.

193. The compound of Claim 188, wherein the C13-C14 double bond is cis.

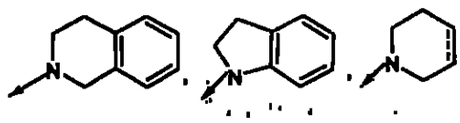
194. The compound of Claim 188, wherein the C13-C14 double bond is trans.

195. A compound having the formula:



wherein:

Q is a core ring selected from:



wherein the core ring can be unsubstituted or substituted with H, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, substituted C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, substituted C_{1-6} alkoxy, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, pyrimidal, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, sulphonamido, urea, thiourea, amido, keto, carboxyl, carbamyl, sulphide, sulphoxide, sulphone, amino, alkoxyamino, alkyoxyheterocyclyl, alkylamino, alkylcarboxy, carbonyl, spirocyclic cyclopropyl, spirocyclic cyclobutyl, spirocyclic cyclopentyl, or spirocyclic cyclohexyl,

or Q is R^1-R^2, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^6R^7, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; and R^2 is H, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^6R^7, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

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

158

R^9 is C_{1-6} alkyl, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$, or $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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

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

Y is $COOR^9$, wherein R^9 is C_{1-6} alkyl;

p= 0 or 1;

V is selected from O, S, or NH;

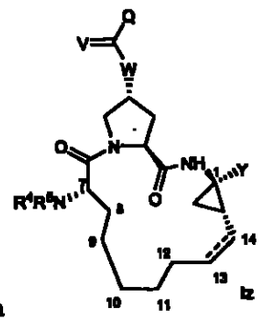
when V is O or S, W is selected from O, NR^{15}, or CR^{15}; when V is NH, W is selected from NR^{15} or CR^{15}, where R^{15} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro;

the dashed line represents an optional double bond;

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

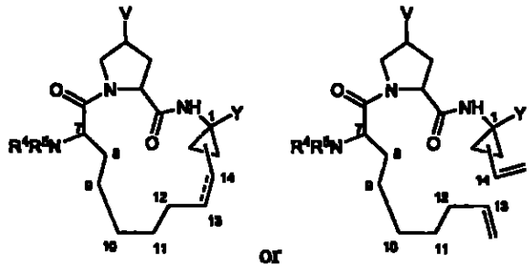
460

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



196. The compound of Claim 195 of the formula Iz

197. A compound having the formula:



or

wherein:

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

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

R^6 and R^7 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, or phenyl, said phenyl optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6}

alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^6 and R^7 are taken together with the nitrogen to which they are attached to form indolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl;

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

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

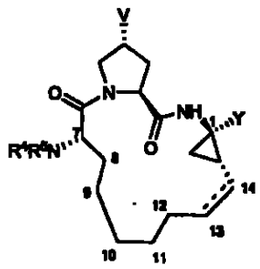
p= 0 or 1;

V is selected from OH, SH, or NH_2;

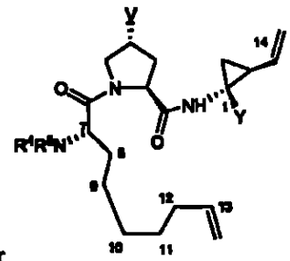
the dashed line represents an optional double bond;

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

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



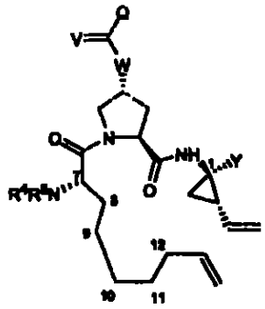
198. The compound of Claim 197 of the formula



or

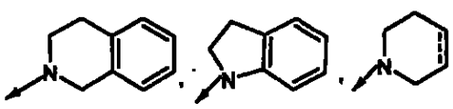
199. The compound of Claim 198 wherein Y is a sulfonimide of the formula –$C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{1-3} alkoxy, and wherein V is selected from OH and NH_2.

200. A compound having the formula:



wherein:

Q is a core ring selected from:



463

wherein the core ring can be unsubstituted or substituted H, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, substituted C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, substituted C_{1-6} alkoxy, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, pyrimidal, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, sulphonamido, urea, thiourea, amido, keto, carboxyl, carbamyl, sulphide, sulphoxide, sulphone, amino, alkoxyamino, alkyoxyheterocyclyl, alkylamino, alkylcarboxy, carbonyl, spirocyclic cyclopropyl, spirocyclic cyclobutyl, spirocyclic cyclopentyl, or spirocyclic cyclohexyl,

or Q is R^1-R^2, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^6R^7, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; and R^2 is H, phenyl, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, oxazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, isothiazole, napthyl, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzothiazole, benzothiophene, benzofuran, indole, benzimidazole, each optionally substituted with up to three NR^6R^7, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

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

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

R^6 and R^7 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, or phenyl, said phenyl optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl,

164

163

hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^6 and R^7 are taken together with the nitrogen to which they are attached to form indolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl;

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

Y is $COOR^9$, wherein R^9 is C_{1-6} alkyl; or Y is a sulfonimide of the formula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or C_{1-3} alkoxy, or Y is a carboxylic acid

p= 0 or 1;

V and W are each individually selected from O, S, or NH;

the dashed line represents an optional double bond;

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

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

165

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

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.

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.

Descripción del arte relacionado

[0003] La infección por virus de la hepatitis C (HCV) es la infección hematógena 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 crónica 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.

[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,

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. Aparentemente, 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

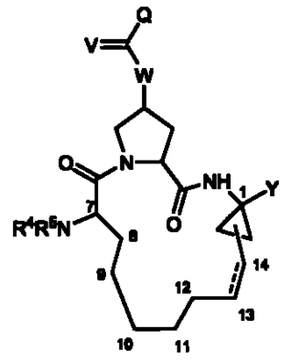
[0007] METAVIR (1994) *Hepatology* 20:15-20; Brunt (2000) *Hepatol.* 31:241-246; Alpini (1997) *J.* Hepatol. 27:371-380; Baroni et al. (1996) *Hepatol.* 23:1189-1199; Czaja et al. (1989) *Hepatol.* 10:795-800; Grossman et al. (1998) *J. Gastroenterol. Hepatol.* 13:1058-1060; Rockey and Chung (1994) *J.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

19:212-219; Lortat-Jacob et al. (1997) *J. Hepatol.* 26:894-903; Llorent et al. (1996) *J. Hepatol.* 24:555-563; 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.

(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

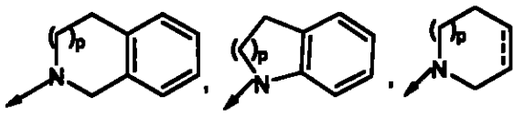
[0008] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la Fórmula I:



I

[0009] donde:

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



[0011] donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, sustituido C_{1-6} alcoxi, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

[0012] o Q es R^1-R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7, 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;

[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, 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;

[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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^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, hidroxi, 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, 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; 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;

[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, hidroxi, 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, 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 a C1-6 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,

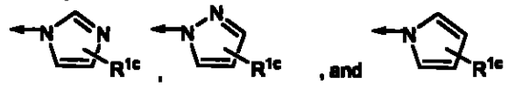
[0019] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H y $C_{6\ o\ 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo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

[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

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

[0021] 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 desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo,

[0022] o $NR^{1a}R^{1b}$ 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, $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, o $NH(CO)NHR^{1d}$, donde cada R^{1d} es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo,

[0024] o R^{1c} es $NH(CO)OR^{1e}$, 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;

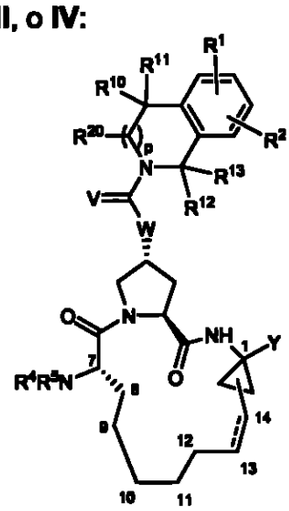
[0028] las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

[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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con

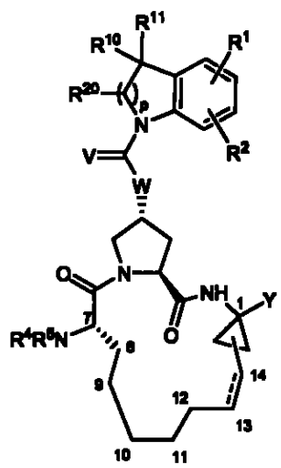
hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridal, pirimidal, 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} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, 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.

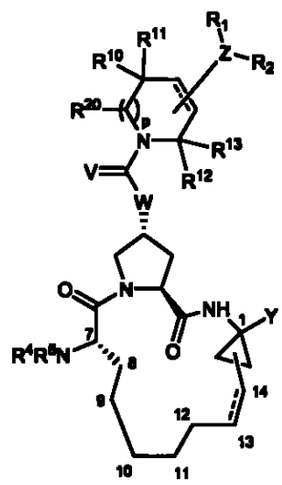
[0031] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



II



III



IV

[0032] donde:

[0033] a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, 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, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

[0034] b) m = 0, 1, o 2;

[0035] c) 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, 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;

[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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^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, hidroxi, 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, 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^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, hidroxi, 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, 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 a C1-6 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;

[0040] h) 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, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, 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, 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

[0041] i) p= 0 o 1;

[0042] J) R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6}

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} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es $C_{6\text{ o }10}$ 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 $C_{6\text{ o }10}$ 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; 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} alquilcicloalquilo, $C_{6\text{ o }10}$ arilo, hidroxi-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} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es $C_{6\text{ o }10}$ 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 $C_{6\text{ o }10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0044] l) n = 1-4;

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

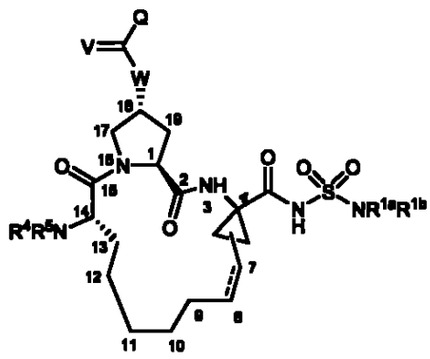
[0046] n) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15}, o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15}, donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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

[0048] p) 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ 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; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0049] q) R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[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} alquilcicloalquilo, 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 $C_{6 o 10}$ 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;

[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

en el anillo, y que es optativamente sustituido desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} 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, 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;

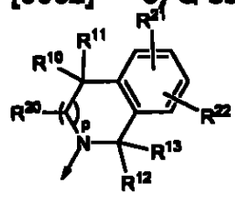
[0058] o R^{1c} es $NH(CO)OR^{1e}$ donde R^{1e} es C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo;

[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, 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;

[0062] e) Q es una amina secundaria biciclica con la estructura:



[0063] donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente H, 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{6} o

$_{10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6 o 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos 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;

[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, 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 desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, 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, 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, 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, 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; 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;

[0065] donde p = 0 o 1;

[0066] donde R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, 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, 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, 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, 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; o R^{12} y R^{13} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

[0067] donde R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ 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 desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, 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, 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 $C_{6 o 10}$ 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;

[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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^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,

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;

[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, 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;

[0073] dichos R^{2c} y R^{2d} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

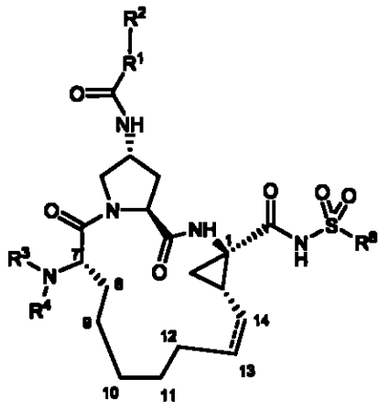
[0074] f) R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[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} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, 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, 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; y

[0077] l) 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} 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^5R^6, 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;

[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, 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;

[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, 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;

[0083] d) 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 $S(O)_2R^7$;

[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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

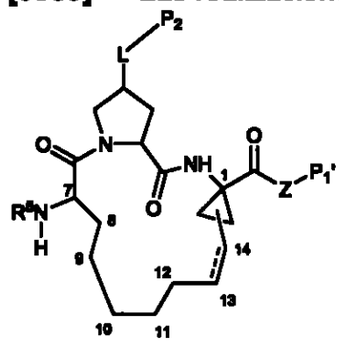
[0085] f) R^7 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^7 es $C_{6\ o\ 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo,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

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

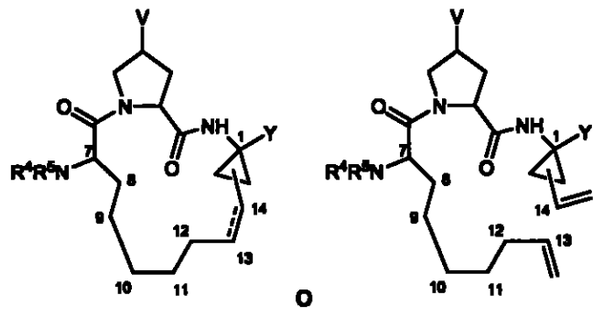
[0096] f) R^5 se selecciona entre el grupo formado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

[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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-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} 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^8 es $C_{6\ o\ 10}$ 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, 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; 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:



o

[0100] donde:

[0101] 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, 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;

[0102] R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0103] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0104] R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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;

[0105] 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

[0106] p= 0 o 1;

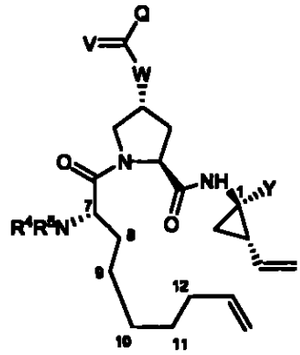
[0107] V se selecciona entre OH, SH, o NH_2;

[0108] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0109] R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

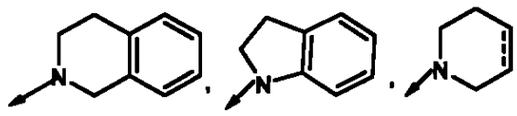
[0110] R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[0111] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la fórmula:



[0112] donde:

[0113] Q es un anillo central que se selecciona entre:



[0114] donde el anillo central puede ser sustituido o insustituido H, 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, sustituido C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, sustituido C_{1-6} alcoxi, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

[0115] o Q es R^1-R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, 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;

[0116] 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, 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;

[0117] R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0118] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0119] R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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;

[0120] 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, hidroxi, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico

[0121] p= 0 o 1;

[0122] V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH;

[0123] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0124] R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0125] R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[0126] Las realizaciones proveen farmaceutical composiciones que comprenden compuestos preferidos y vehículos aceptables para uso farmacéutico.

[0127] 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.

[0128] 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.

[0129] 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.

[0130] 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

[0131] 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.

[0132] 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.

[0133] 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-glutaminiltranspeptidasa, 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.

[0134] 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".

[0135] 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" e uno que contiene un grupo hemiacetálico que puede reducir iones metálicos o reaccionar covalentemente con lisina u otro grupo amino de proteínas, y un

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

[0136] El término "poliéter" como aquí se usa, denota un hidrato de carbono que contiene al menos tres enlacen éter. Entre los poliéteres se puede incluir a otros grupos funcionales. Entre los poliéteres se incluye al polietilenglicol (PEG).

[0137] 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 titulo 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.

[0138] Los "pacientes con falla de tratamiento" como aquí se usa, generalmente se refiere a pacientes infectados con HCV que han fallado en la

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.

[0139] 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.

[0140] 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.

[0141] 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

sección intitulada "Pirfenidona y sus Análogos" que esta debajo. Un "análogo especifico 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.

[0142] 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 de 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 una receptor de interferón; agonistas químicos no peptídicos; y similares.

[0143] 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.

[0144] 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

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.

[0145] 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.

[0146] 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.

[0147] "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.

[0148] "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).

[0149] "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.

[0150] 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

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.

[0151] 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.

[0152] "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

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/3dias). 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.

[0153] 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,

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.

[154] 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

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 depilar del enlace O-H del agua y del enlace N-H del NH_3) 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.

[155] 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.

[0156] 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.

[0157] 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.

[0158] 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.

[0159] Donde se proveen rangos de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta un décimo de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, el límite 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 límites, los rangos que excluyen a ambos dos límites están también incluidos en las realizaciones.

[0160] 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

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.

[0161] 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 al arte, a así sucesivamente.

[0162] 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.

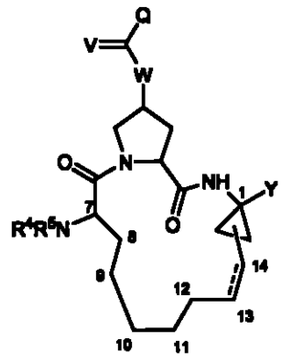
[0163] Las realizaciones proveen compuestos de Formula I-XIX, así como composiciones farmacéuticas y formulaciones que comprenden cualquier compuesto de Formula I-XIX. Un compuesto tratado es útil para el tratamiento de infección flaviviral, tal como la infección por HCV y otros desordenes, como se discute mas abajo.

Composiciones

[0164] 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

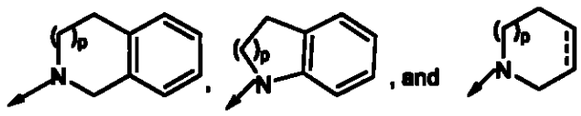
[0165] Las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I:



I

[0166] donde:

[0167] Q es un anillo central que se selecciona entre:



;

[0168] donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, sustituido C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, sustituido C_{1-6} alcoxi, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

[0169] o Q es R^1-R^2, donde R^1 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^6R^7, 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, 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, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7, 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;

[0170] 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, 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;

[0171] 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0172] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0173] R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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;

[0174] 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 C1-6 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;

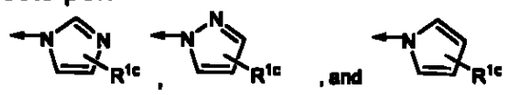
[0175] donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo,

[0176] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y $C_{6\ o\ 10}$ 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,

[0177] 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,

[0178] 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,

[0179] o $NR^{1a}R^{1b}$ es un heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



;

[0180] 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,

[0181] o R^{1c} es $NH(CO)OR^{1e}$, donde R^{1e} es C_{1-6} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo;

[0182] p= 0 o 1;

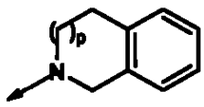
[0183] V se selecciona entre O, S, o NH;

[0184] 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;

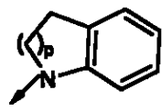
[0185] las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

[0186] R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ 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 o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

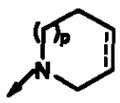
[0187] R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

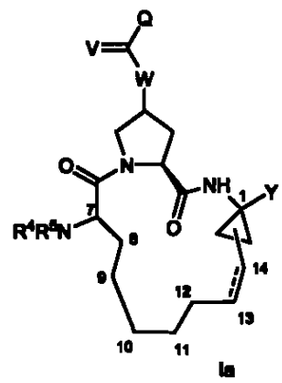
[0188] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el anillo central es 

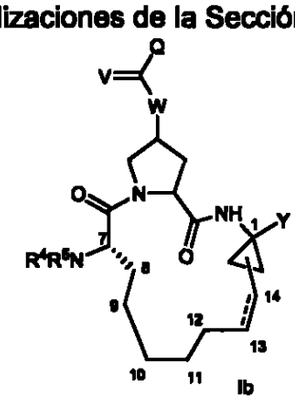
.

[0189] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el anillo central es 

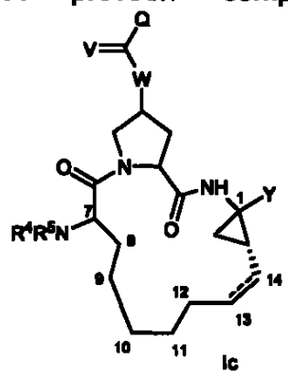
.

[0190] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el anillo central es  .

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

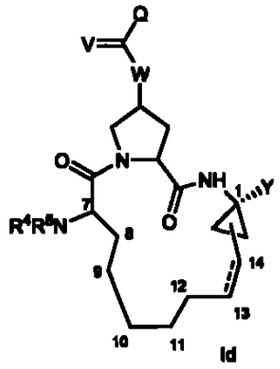
[0192] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ib: 
Ib .

[0193] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ic:



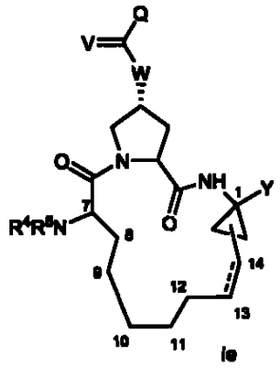
Ic

[0194] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Id:



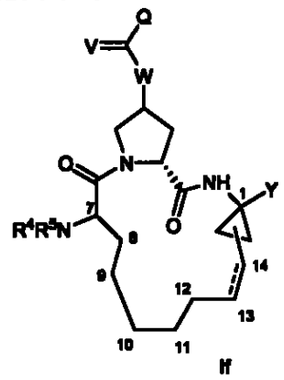
Id

[0195] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ie:



Ie

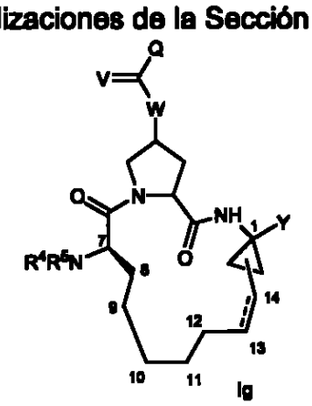
[0196] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



If

A proveen compuestos que tienen la Fórmula general If:

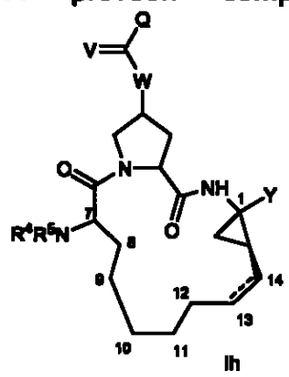
[0197] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



Ig

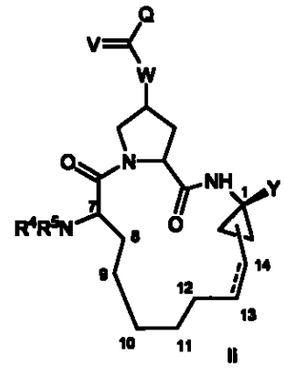
A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ig:

[0198] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ih:



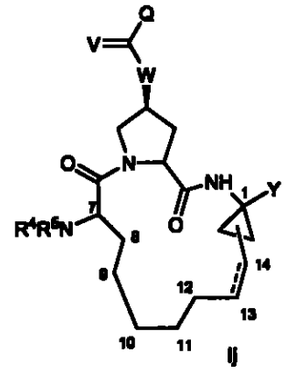
Ih

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



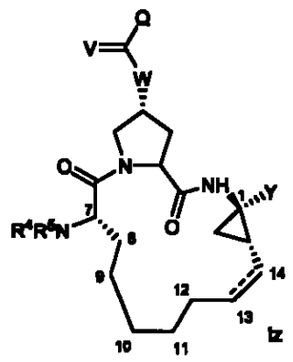
Ii

[0200] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ij:



Ij

[0201] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Iz:



Iz

[0202] 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} alquilcicloalquilo, 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.

[0203] 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.

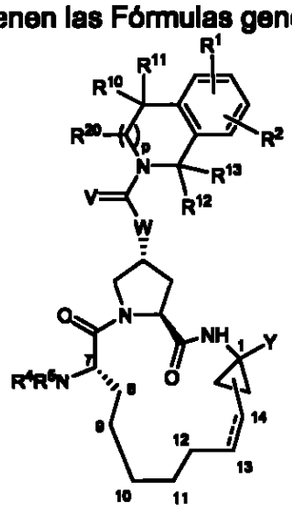
[0204] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el doble enlace C13-C14 es trans.

[0205] 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

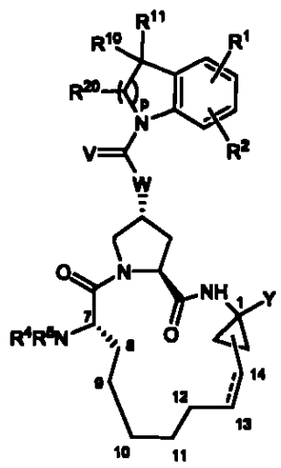
incluyen los compuestos de Fórmulas II, III, y IV en la Sección B a continuación.

Sección B

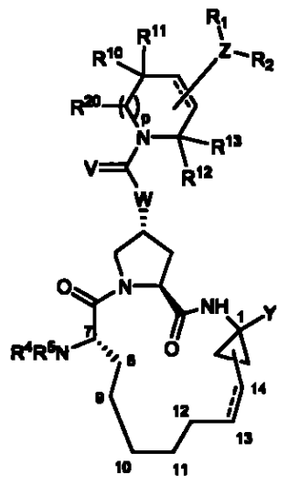
[0206] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV:



II



III



IV

[0207] donde:

[0208] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, 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, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

[0209] m = 0, 1, o 2;

[0210] 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, 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;

[0211] 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0212] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0213] 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, hidroxi, 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, 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^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;

[0214] 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 a C1-6 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;

[0215] 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, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

[0216] p= 0 o 1;

[0217] R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; 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 $(CH_2)_nOR^8$;

[0218] R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 o 10}$ arilo, hidroxi-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} 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0219] n = 1-4;

[0220] V se selecciona entre O, S, o NH;

[0221] 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}

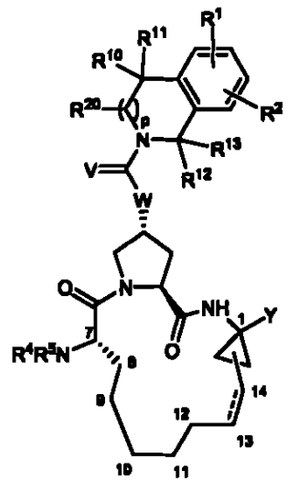
alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0222] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0223] R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ 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; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0224] R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[0225] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general II,



II

[0226] donde:

[0227] R^1 es H, 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;

[0228] R^2 es H, $OCH_nNR^6R^7$, OCH_nR^{16}, 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 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} alquilcicloalquilo; 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;

[0229] n = 1-3;

[0230] R^4 = H;

[0231] 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} alquilcicloalquilo;

[0232] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales están optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, 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 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;

[0233] 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 están optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo;

[0234] R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son H;

[0235] p = 0 o 1;

[0236] V = O; y

[0237] W se selecciona entre O, NH, o CH_2.

[0238] 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.

[0239] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV, en donde

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

[0240] 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.

[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^2 es $OCH_nNR^6R^7$ o OCH_nR^{16}.

[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 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.

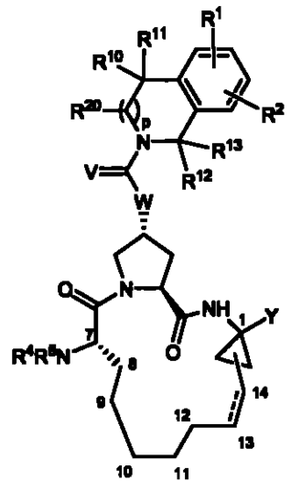
[0243] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV en donde R^9 es $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} 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.

[0244] 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.

[0245] 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.

[0246] 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.

[0247] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general II:



II

[0248] donde:

[0249] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, $NHS(O)_2R^8$, $OCH_nNR^6R^7$, o OCH_nR^{16} donde R^{16} es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalqullo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-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 $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, fenoxi, y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

[0250] m = 0, 1, o 2;

[0251] 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, 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;

[0252] 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0253] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-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;

[0254] 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, hidroxi, 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, 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; 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;

[0255] 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, hidroxi, 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, 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, o R^9 es un a C1-6 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;

[0256] 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, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^8R^7$, 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, hidroxi, 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, 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

[0257] p= 0 o 1;

[0258] 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, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^8R^7$, 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, hidroxi, 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, 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 $C_{6 o 10}$ 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; 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 $(CH_2)_nOR^8$;

[0259] R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 o 10}$ 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} 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ 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;

[0260] n = 0-4;

[0261] V se selecciona entre O, S, o NH;

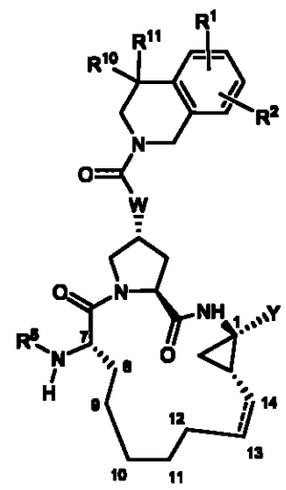
[0262] cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15}, o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15}, donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0263] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0264] R^{21} 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, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0265] R^{22} 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} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[0266] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIa:



IIa

[0267] donde:

[0268] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0269] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0270] 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;

[0271] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidofurilo.

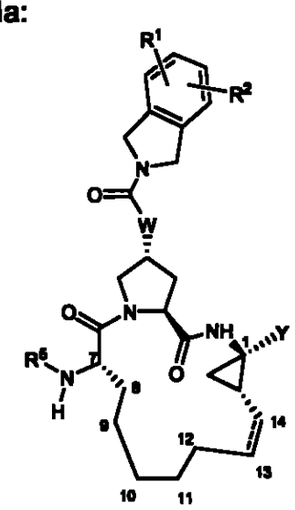
[0272] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

[0273] 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;

[0274] W se selecciona entre O o NH; y

[0275] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0276] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIIa:



IIIa

[0277] donde:

[0278] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0279] R^4 es H;

[0280] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^6$;

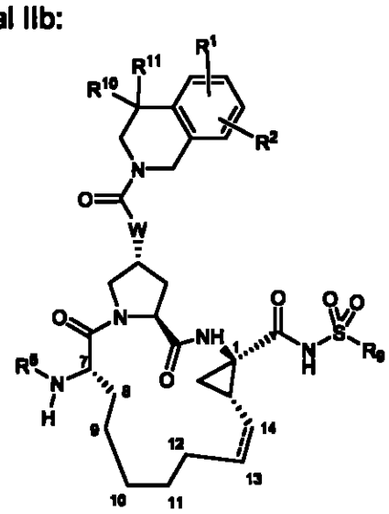
[0281] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo.

[0282] 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;

[0283] **W se selecciona entre O o NH; y**

[0284] **la línea de guiones representa un enlace doble opcional.**

[0285] **Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIb:**



IIb

[0286] **donde:**

[0287] **R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;**

[0288] **R^5 es H, C(O)OR^8 o C(O)NHR^8;**

[0289] **R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;**

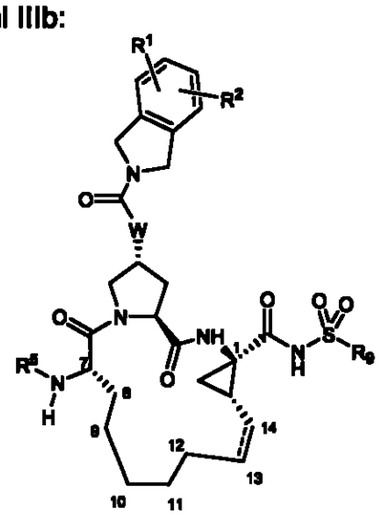
[0290] **R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;**

[0291] **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;**

[0292] **W se selecciona entre O o NH; y**

[0293] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0294] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIIb:



IIIb

[0295] donde:

[0296] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0297] R^5 es H, C(O)OR^8 o C(O)NHR^8;

[0298] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

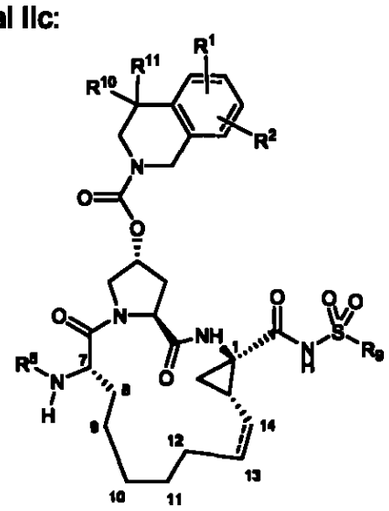
[0299] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0300] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-3} alquilo, o C_{4-5} cicloalquilo;

[0301] W se selecciona entre O o NH; y

[0302] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0303] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIc:



IIc

[0304] donde:

[0305] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0306] R^5 es H, C(O)OR^8 o C(O)NHR^8;

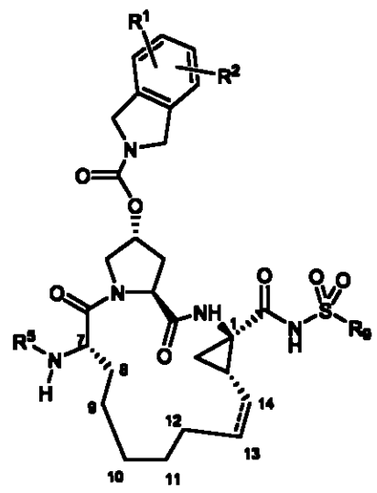
[0307] R^8 es C_{1-8} alquilo o C_{5-8} cicloalquilo;

[0308] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, 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.

[0309] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIIc:



IIIc

[0310] donde:

[0311] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

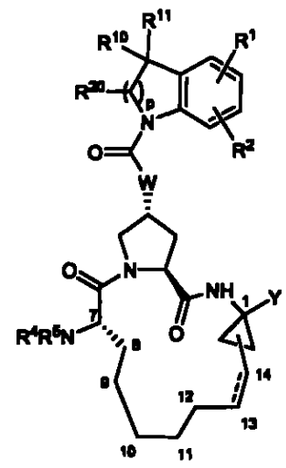
[0312] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0313] R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

[0314] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y

[0315] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0316] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIId:



IIId

[0317] donde:

[0318] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0319] R^4 es H;

[0320] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0321] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

[0322] 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;

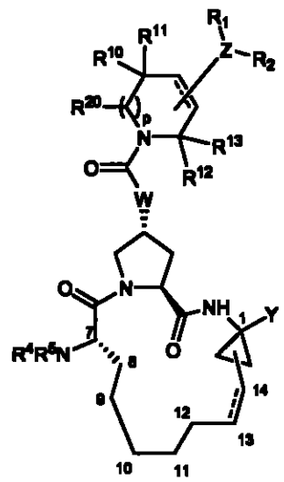
[0323] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

[0324] R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ 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;

[0325] W se selecciona entre O o NH; y

[0326] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0327] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IVa:



IVa

[0328] donde:

[0329] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0330] R^4 es H;

[0331] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0332] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

[0333] 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;

[0334] 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;

[0335] R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 o 10}$ arilo, hidroxi-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} 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

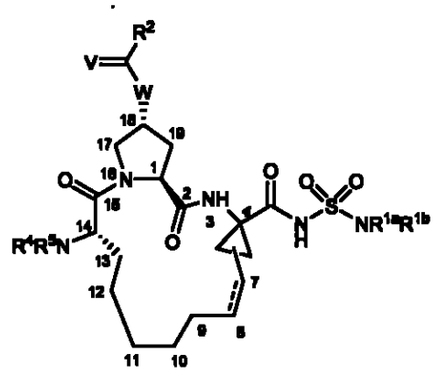
[0336] W se selecciona entre O o NH;

[0337] la línea de guiones representa un enlace doble opcional; y

[0338] where Z es un sistema de anillo arilo heteroarilo fusionado o agregado.

Sección C

[0339] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XI.



XI

[0340] donde:

[0341] 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;

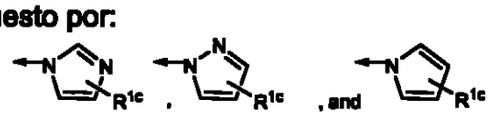
[0342] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0343] 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;

[0344] 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;

[0345] o $NR^{1a}R^{1b}$ es un heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



;

[0346] 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;

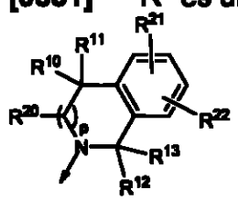
[0347] o R^{1c} es $NH(CO)OR^{1e}$ donde R^{1e} es C_{1-6} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo;

[0348] W es O o NH;

[0349] V se selecciona entre O, S, o NH;

[0350] 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;

[0351] R^2 es una amina secundaria bicíclica con la estructura:



[0352] donde R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, 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, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $NHC(O)R^6$, $NHC(O)OR^6$, SO_mR^6 (m = 0, 1 o 2), o $NHS(O)_2R^6$; dicho tienilo, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, fenoxi, y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos 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;

[0353] 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, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi-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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; dicho $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; 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;

[0354] donde p = 0 o 1;

[0355] donde R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; o R^{12} y R^{13} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

[0356] donde R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, 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, 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;

[0357] donde n = 0-4;

[0358] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-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;

[0359] o R^2 es $R^{2a}R^{2b}$ cuando W = NH y V = O, donde

[0360] 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, 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0361] 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, 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;

[0362] dichos R^{2c} y R^{2d} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

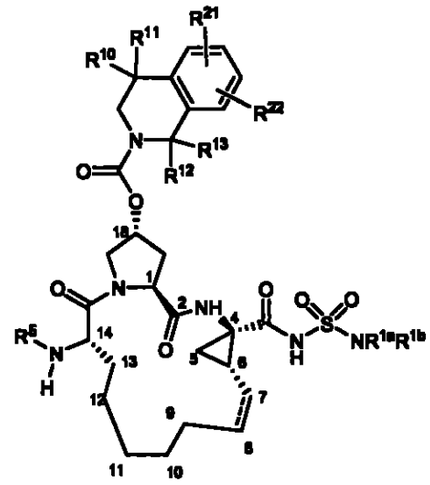
[0363] R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0364] 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 $S(O)_2R^8$;

[0365] 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, hidroxi, 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, 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; y

[0366] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0367] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XII.

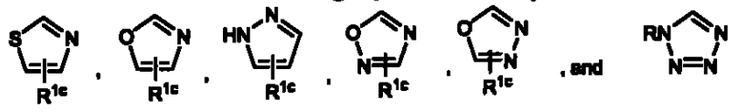


XII

[0368] donde:

[0369] 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;

[0370] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo seleccionado del un grupo formado por :



;

[0371] 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;

[0372] 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;

[0373] R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0374] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0375] 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;

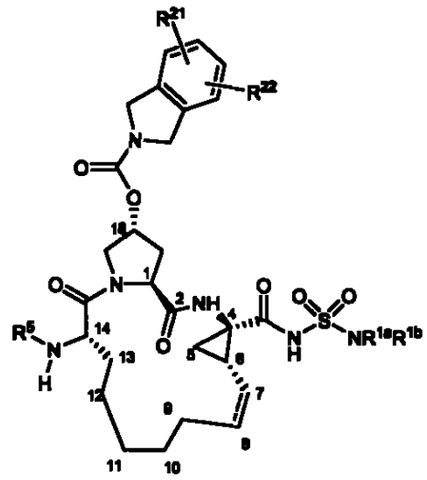
[0376] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

[0377] 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;

[0378] 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

[0379] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0380] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIII.

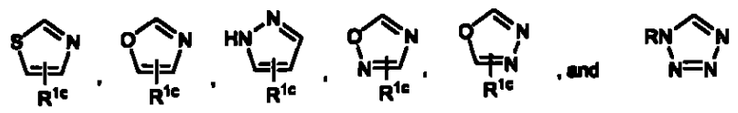


XIII

[0381] donde:

[0382] 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;

[0383] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo seleccionado del un grupo formado por :



;

[0384] 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;

[0385] 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;

[0386] R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

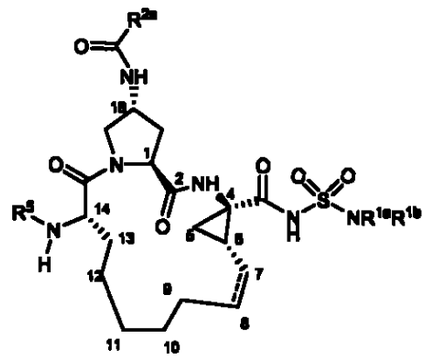
[0387] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0388] 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;

[0389] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo; y

[0390] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0391] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIV.

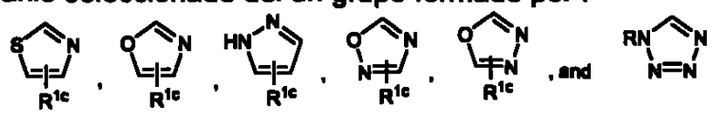


XIV

[0392] donde:

[0393] 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;

[0394] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo seleccionado del un grupo formado por :



;

[0395] 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;

[0396] 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;

[0397] R^{2a} es C_6 o C_{10} arilo optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$, 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;

[0398] dichos R^{2c} y R^{2d} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0399] 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;

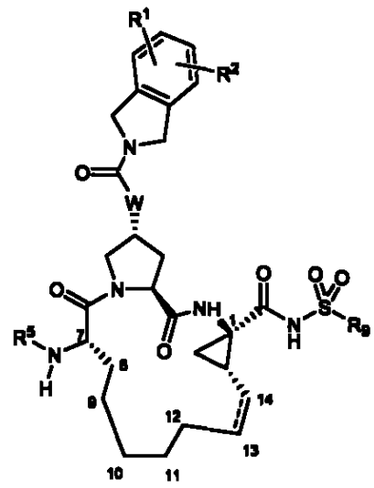
[0400] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^6$, o $C(O)OR^6$;

[0401] 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;

[0402] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo; y

[0403] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0404] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XV.



XV

[0405] donde:

[0406] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0407] R^5 es H, C(O)OR^8 o C(O)NHR^8;

[0408] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

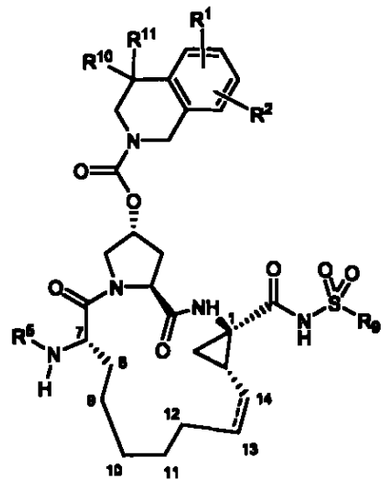
[0409] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0410] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-3} alquilo, o C_{4-5} cicloalquilo;

[0411] W se selecciona entre O o NH; y

[0412] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0413] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XVI.



XVI

[0414] donde:

[0415] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0416] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0417] R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

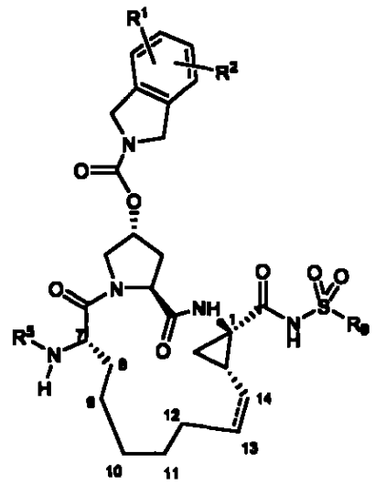
[0418] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0419] 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

[0420] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

261

[0421] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XVII.



XVII

[0422] donde:

[0423] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0424] R^5 es H, C(O)OR^8 o C(O)NHR^8;

[0425] R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

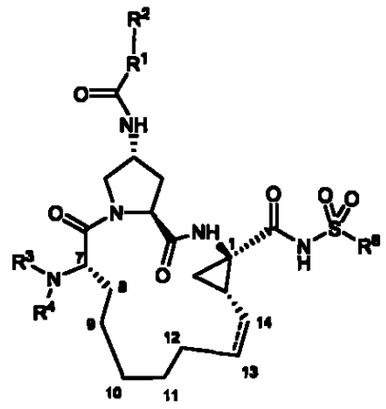
[0426] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y

[0427] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

Sección D

863

[0428] Las realizaciones de la Sección D proveen compuestos que tienen la Fórmula general XVIII:



XVIII

[0429] donde:

[0430] R^1 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^5R^6, 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;

[0431] 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} 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;

[0432] 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, 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;

[0433] 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 $S(O)_2R^7$;

[0434] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0435] 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, hidroxi, 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, 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}

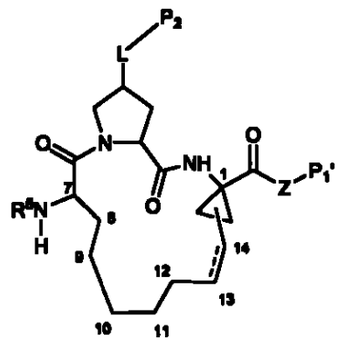
alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0436] R^8 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y

[0437] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

Sección E

[0438] Las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX:



XIX

[0439] donde:

[0440] 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 hidróteno a un átomo de nitrógeno de una unidad Gly137 de NS3 proteasa;

[0441] P1' 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;

[0442] 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;

[0443] 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;

[0444] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0445] R^5 se selecciona entre el grupo formado por $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

[0446] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-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

[0447] R^8 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, hidroxi, 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, 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, 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.

[0448] 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 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.

[0449] 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 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 H_2O y N-H de las uniones del NH_3) 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.

[0450] 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.

[0451] 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.

[0452] 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.

[0453] 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 línea cortada entre los carbonos 13 y 14 puede ser una unión simple o una unión doble.

[0454] 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.

[0455] 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.

[0456] 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 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.

[0457] 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 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.

[0458] 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, 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.

[0459] 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 R^5 incluyen $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$ 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-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 donde R^8 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, hidroxi, 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, 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, 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

[0460] En algunas realizaciones, varias uniones del compuesto de fórmula XIX pueden tener una quiralidad particular.

[0461] 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.

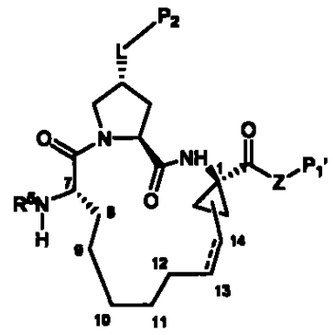
[0462] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX, en donde L consiste en entre 2 y 5 átomos.

[0463] 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.

[0464] 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.

[0465] 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.

[0466] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la fórmula XIXa:



XIXa.

[0467] 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.

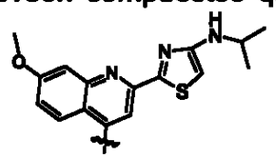
[0468] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXa, en donde L comprende un grupo -W-C(=V)-, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

[0469] 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.

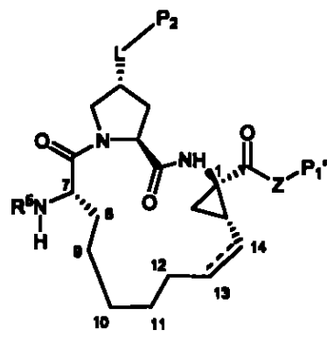
[0470] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXa, en donde P2 también es posicionado por L para formar una interacción de un puente de

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

[0471] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX, en donde **P2** es



[0472] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la fórmula XIXb:



XIXb

[0473] 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.

[0474] 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. 277

[0475] 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.

[0476] 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.

[0477] 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.

[0478] 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.

[0479] Compuestos de la fórmula XIX se pueden preparar en la misma forma general que los compuestos de las Fórmulas I – XVII.

[0480] 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

~~229~~

[0481] 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.

[0482] 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

[0483] En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de un flavivirus. Si un compuesto de la invención inhibe

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.

[0484] 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

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

[0485] 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

[0486] Los métodos y composiciones descriptos en la presente son útiles de modo general en el tratamiento de una infección flaviviral.

[0487] 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.

[0488] 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.

[0489] 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.

[0490] 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.

[0491] 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.

[0492] 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., 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.

[0493] 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.

[0494] 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.

[0495] 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.

[0496] 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.

[0497] 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 una infección por virus de la hepatitis

[0498] Los métodos y composiciones descriptos en la presente son, de modo general, útiles en el tratamiento de una infección por HCV.

[0499] 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.

[0500] 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.

[0501] 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.

[0502] 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.

[0503] 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.

[0504] 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.

[0505] 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

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

[0506] 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.

[0507] 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.

[0508] En muchas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y de 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.

[0509] 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

[0510] 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.

[0511] 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

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.

[0512] 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.

[0513] 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.

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.

[0514] 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.

[0515] La escala de Ishak está descripta en Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699. Estadio 0, sin fibrosis; Estadio 1, expansión fibrosa de algunas áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 2, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 3, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales con anastomosis ocasionales portales a portales (P-P); Estadio 4, expansión fibrosa de las áreas portales con marcadas anastomosis (P-P) así como portales-centrales (P-C); Estadio 5, anastomosis marcada (P-P y/o P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); Estadio 6, cirrosis, probable o definida.

[0516] 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

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.

[0517] 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.

[0518] 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.

[0519] 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 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.

[0520] 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.

[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 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 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.

[0522] 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.

[0523] 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,

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

[0524] 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.

[0525] 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.

[0526] 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

transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ-glutaminiltranspeptidasa, 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.

[0527] 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.

[0528] 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

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.

[0529] 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%,

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

[0530] 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

[0531] 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.

[0532] Interferones alfa adecuados incluyen, sin carácter limitativo, IFN-α natural (incluyendo, sin carácter limitativo, IFN-α2a, IFN-α2b 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.;

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.

[0533] 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 descripta en las patentes antes mencionadas o con otros métodos estándar. Tiene particular interés el uso del CIFN.

[0534] 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,

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

[0535] 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 descriptas, 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.).

[0536] 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

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.

[0537] 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.

[0538] 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.

[0539] En otras realizaciones, el IFN-α PEGilado está PEGilado en uno más residuos aminoácidos desde alrededor del 10 hasta alrededor del 28.

[0540] 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.

[0541] En otras realizaciones, el IFN-α PEGilado está PEGilado en uno más residuos aminoácidos desde los aminoácidos 100-114.

[0542] 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

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

[0543] 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.

[0544] Los métodos para preparar PEGs ésteres activados succinimidil propionato (SPA) y succinimidil butanoato (SBA) están descriptos en la Patente de los Estados Unidos No. 5.672.662 (Harris, et al.) y en la WO 97/03106.

[0545] 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

ejemplo, de Park et al, Antimaycer Res., 1:373-376 (1981); Zaplipsky 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.

[0546] 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 descriptas, 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.

[0547] 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.

[0548] 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 descriptos en la Patente de los Estados

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

[0549] 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).

[0550] Como un ejemplo a título ilustrativo, un conjugado de CIFN 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 CIFN, 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 CIFN, donde el residuo de lisina superficial se elige entre lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, o lis^{185}, y el enlace amida está formado por condensación de un éster activado del ácido α-metoxi, omega propanoico con PEG.

Polietilenglicol

[0551] El polietilenglicol adecuado para la conjugación con un polipéptido IFN-α es soluble en agua a temperatura ambiente y tiene la fórmula general $R(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_nO\text{-}R$, donde R es hidrógeno o un grupo protector, tal como un grupo alquilo o alcanol, y donde n es un entero entre 1 y 1000. Cuando R es un grupo protector, generalmente tiene de 1 a 8 carbonos.

[0552] En muchas realizaciones, el PEG tiene al menos un grupo oxhidrilo, p. ej., a grupo oxhidrilo terminal, grupo oxhidrilo que es modificado

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.

[0553] 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-NH_2).

[0554] 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.

[0555] 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

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.

[0556] 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.

[0557] 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 descriptos en la Patente de los Estados Unidos No. 5.643.575, "PEG estrella" ["star-PEG's"] y PEG multibrazos, tales como los descriptos en el catálogo de Shearwater Polymers, Inc. "Polyethilenglycol Derivatives 1997-1998." Los PEG estrella están descriptos en el arte, incluyendo, p. ej., en la Patente de los Estados Unidos No. 6.046.305.

[0558] 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,

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*

[0559] 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

[0560] 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.

[0561] 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

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

[0562] Los procedimientos de acople específicos para N-terminal tales como los descriptos 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.

[0563] 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:

[0564] 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.

[0565] 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.

[0566] 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

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. Las 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.

[0567] 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-NH_2, 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.

[0568] Adicionalmente, se pueden agregar espaciadores adecuadas al C-terminal de la proteína. Los espaciadores pueden tener grupos reactivos, tales como SH, NH_2 o COOH para acoplarse con el PEG reactivo apropiado para suministrar derivados de IFN-*α* de alto peso molecular. Se puede

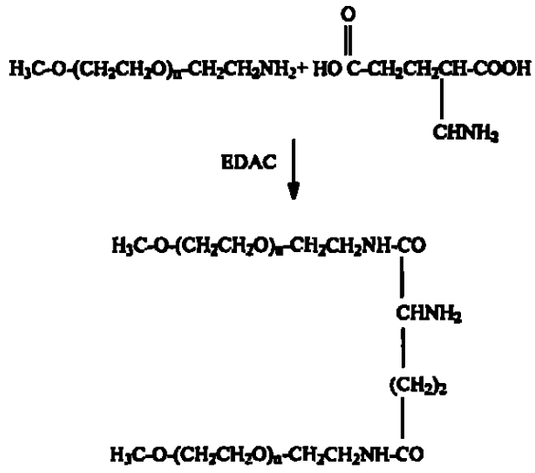
proyectar una metodología combinada en fase sólida/solución para la preparación de interferones PEGilados en C-terminal. Por ejemplo, el C-terminal del IFN-α se extiende en una fase sólida usando un espaciador Gli-Gli-Cis-NH_2 y luego se hace el monopegilado en solución usando reactivos activados ditiopiridil 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.

[0569] 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.

[0570] 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

carboxilos, ocultos en los hélices o internamente en el IFN-α. Por ejemplo, un reactivo tal podría ser un PEG de cadena ramificada de ~40kD de peso molecular, y este agente se podría sintetizar de la siguiente manera:

[0571] OH_3C-$(CH_2CH_2O)n$-$CH_2CH_2NH_2$ + ácido glutámico, es decir, HOCO-CH_2CH_2CH(NH2)-COOH se condensa con un agente adecuado, p. ej., diciclohexil carbodiimida o EDC hidrosoluble para suministrar el agente PEG de cadena ramificada OH_3C-$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NHCOCH(NH_2)CH_2OCH_3$-$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NHCOCH_2$.



[0572] 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.

[0573] 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

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

[0574] 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.

[0575] 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

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

[0576] 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.

[0577] 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.

[0578] 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.

[0579] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada a una lisina elegida entre lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} del polipéptido CIFN. En otras realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo épsilon amino de una lisina elegida entre lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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.

[0580] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada a una lisina elegida entre lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} del polipéptido CIFN. En otras

realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo épsilon amino de una lisina elegida entre lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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.

[0581] En conexión con las moléculas CIFN monopegiladas antes descriptas, la invención contempla realizaciones de cada una de dichas moléculas donde el polipéptido CIFN se elige entre interferón alfa-con_1, interferón alfa-con_2, e interferón alfa-con_3, 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*

[0582] 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 descriptas 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.

[0583] 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.

[0584] 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,

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.

[0585] En realizaciones particulares de interés, una composición de la invención comprende una población de moléculas de CIFN monoPEGilado, población que consiste en una o más especies de moléculas, donde cada especie de moléculas se caracteriza por un único polipéptido CIFN 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 CIFN, o al residuo aminoácido N-terminal del polipéptido CIFN.

[0586] 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 lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} del polipéptido CIFN. En otras realizaciones más, la fracción PEG está fijada (directamente o por medio de un elemento de enlace) a un residuo lisina elegido entre lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} del polipéptido CIFN.

[0587] Como 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 al 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 aun primer residuo lisina de un segundo polipéptido CIFN, donde el primero y el segundo polipéptidos CIFN son el mismo o son diferentes. Una composición de la invención puede comprender además al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGiladas, 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 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.

[0588] En conexión con cada una de las poblaciones de moléculas de CIFN monoPEGiladas antes descriptas, 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 superficial de 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 al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido CIFN 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.

[0589] 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 lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165}, 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, 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 lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, o lis^{165}, 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 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.

[0592] 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 elegido entre lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{31}, lis^{50}, lis^{71}, lis^{84}, lis^{121}, lis^{122}, lis^{134}, lis^{135}, o lis^{165}, 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.

[0593] 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 lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, y lis^{165} 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 lis^{121}, lis^{134}, lis^{135}, o lis^{165}, 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.

[0594] 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

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.

[0595] En conexión con cada una de las poblaciones de moléculas de CIFN monoPEGiladas antes descriptas, la invención contempla realizaciones en las cuales las moléculas de cada una de dichas poblaciones comprenden un polipéptido CIFN elegido entre interferón alfa-con$_1$, interferón alfa-con$_2$, e interferón alfa-con$_3$.

[0596] 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.

[0597] En conexión con el proceso de producto antes descripto, la invención contempla realizaciones en las que el CIFN reactivo se eligen entre interferón alfa-con$_1$, interferón alfa-con$_2$, e interferón alfa-con$_3$.

IFN-β

[0598] 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.

[0599] 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.

[0600] 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.

[0601] 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

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

[0602] 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

[0603] 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.

[0604] Interferones tau adecuados incluyen, sin carácter limitativo, IFN-tau natural; Tauferon® (Pepgen Corp.); y similares.

[0605] 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

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

[0606] 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.

[0607] 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.

[0608] 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

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

[0609] 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

[0610] 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.

[0611] 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.

[0612] 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

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

[0613] 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.

[0614] 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.

[0615] 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

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

[0616] 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

[0617] 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.

[0618] 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.

[0619] 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

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 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).

[0620] 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.

[0621] 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

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.

[0622] 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

[0623] 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

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

[0624] 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

[0625] Las secuencias de ácido nucleico que codifican polipéptidos IFN-□ se pueden consultar en bases de datos públicas, p. ej., Genbank, revistas, etc. Si bien son de interés diversos polipéptidos IFN-□ de mamíferos, para el tratamiento de enfermedades humanas se usará generalmente la proteína humana. La secuencia de codificación del IFN-□ 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.

[0626] El IFN-γ1b (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.

[0627] 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-□ 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.

[0628] 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-□ 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.

[0629] 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

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).

[0630] 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 descriptas 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.

[0631] 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

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.

[0632] 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.

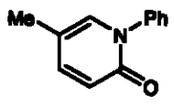
[0633] Los polipéptidos también se pueden aislar y purificar de acuerdo con métodos convencionales de síntesis recombinante. Se puede preparar un lisado del huésped de expresión y purificar el lisado usando HPLC, cromatografía de exclusión, electroforesis en gel, cromatografía por afinidad u otra técnica 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

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

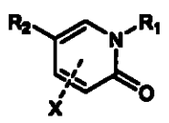
[0634] La pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona) y análogos específicos de la pirfenidona se revelan para el tratamiento de cuadros fibróticos. Un "cuadro fibrótico" es uno susceptible al tratamiento mediante la administración de un compuesto que tiene acción antifibrótica.

Pirfenidona

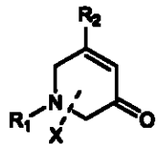


Análogos de la pirfenidona

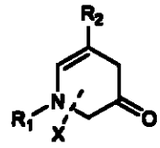
I



IIA



IIB



Descripciones de los sustituyentes R_1, R_2, X

[0635] R_1: 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.

[0636] R_1 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.

[0637] R_2: alquilo, carbocíclico, arilo, heterocíclico. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, 4-nitrofenilo, tienilo y similares.

[0638] 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.

[0639] Los sustituyentes pueden ser a su vez, optativamente, sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo integrado por grupos alquilo, arilo, nitro, alcoxilo, hidroxilo y halo. Los ejemplos incluyen: metilo, 2,3-dimetilo, fenilo, p-tolilo, 4-clorofenilo, 4-nitrofenilo, 2,5-diclorofenilo, furilo, tienilo y similares.

[0640] 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.	

[0641] 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*

[0642] 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

[0643] 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 descripto 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

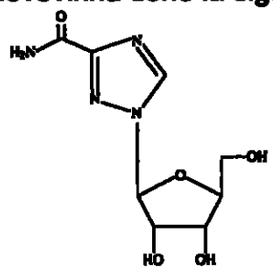
también el uso de derivados de la ribavirina (ver, p. ej., Patente de los Estados Unidos No. 6.277.830). La ribavirina se puede administrar por vía oral en cápsulas o comprimidos. Desde ya, a medida que estén disponibles, se contemplan otras vías de administración de la ribavirina, tales como pulverización 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.

[0644] 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

[0645] 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.

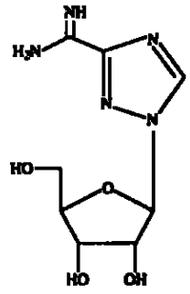
[0646] La levovirina tiene la siguiente estructura:



Viramidina

[0647] La viramidina es un derivado 3-carboxamidina de la ribavirina, y actúa como una profármaco de la ribavirina. Las adenosina desaminasas la convierten a ribavirina de manera eficiente.

[0648] La viramidina tiene la siguiente estructura:



Análogos de nucleósidos

[0649] 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, O^2,O^2-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, O^2,O^2-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-

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

[0650] 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.

[0651] 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

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.

[0652] 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.

[0653] 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

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.

[0654] 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.

[0655] 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.

[0656] 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.

[0657] 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

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).

[0658] 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

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

[0659] 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

[0660] 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.*

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.

[0661] 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

[0662] 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

[0663] 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,

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

[0664] 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.

[0665] 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.

Dosificaci nes, Formulaciones, y Rutas de Administración

[0666] 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

[0667] 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", 20va edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ma ed., Lippincott,

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

[0668] 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.

[0669] 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

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

[0670] 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.

[0671] 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.

[0672] 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.

[0673] En formas de dosificación farmacéutica, los agentes se pueden administrar en la forma de sus sales aceptables para uso farmacéutico,

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.

[0674] 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.

[0675] 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.

[0676] 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

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

[0677] 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.

[0678] 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.

[0679] 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.

Otros agentes antivirales

[0680] 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).

[0681] 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.

[0682] 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.

[0683] 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.

[0684] 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.,

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.

[0685] 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

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.

[0686] Los compuestos inhibidores de NS3 de las formas de realización son apropiados para utilizar en formulaciones que requieran buena 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 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

[0687] 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 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.

[0688] En muchas realizaciones, se administra un compuesto inhibidor de NS3 de las realizaciones por vía oral.

[0689] Respecto de los métodos descriptos 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.

[0690] 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.

[0691] 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.

[0692] 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

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

[0693] 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.

[0694] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[0695] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[0696] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos 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

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

[0697] 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

[0698] 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

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*

[0699] 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.

[0700] Las dosificaciones efectivas de timosina-*α* varían entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 mg, por ejemplo, entre

aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1,0 mg, entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1,5 mg, entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 2,0 mg, entre aproximadamente 2,0 mg y aproximadamente 2,5 mg, entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 3,0 mg, entre aproximadamente 3,0 mg y aproximadamente 3,5 mg, entre aproximadamente 3,5 mg y aproximadamente 4,0 mg, entre aproximadamente 4,0 mg y aproximadamente 4,5 mg, o entre aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 5,0 mg. En realizaciones particulares, la timosina-*α* se administra en dosificaciones que contienen una cantidad de 1,0 mg o 1,6 mg.

[0701] 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)

[0702] 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

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.

[0703] Las dosificaciones efectivas de un IFN-α varían entre aproximadamente 3 μg y aproximadamente 27 μg, entre aproximadamente 3 MU y aproximadamente 10 MU, entre aproximadamente 90 μg y aproximadamente 180 μg, o entre aproximadamente 18 μg y aproximadamente 90 μg. Las dosificaciones efectivas de IFN-α consenso Infergen® incluyen aproximadamente 3 μg, aproximadamente 6 μg, aproximadamente 9 μg, aproximadamente 12 μg, aproximadamente 15 μg, aproximadamente 18 μg, aproximadamente 21 μg, aproximadamente 24 μg, aproximadamente 27 μg, o aproximadamente 30 μg de droga por dosis. Las dosificaciones efectivas de IFN-α2a e IFN-α2b varían entre 3 millones de unidades (MU) y 10 MU por dosis. Las dosificaciones efectivas de IFN-α2a PEGilado PEGASYS® contienen una cantidad de entre aproximadamente 90 μg y 270 μg, o aproximadamente 180 μg de droga por dosis. Las dosificaciones efectivas de IFN-α2b PEGilado PEG-INTRON® contienen una cantidad de entre aproximadamente 0,5 μg y 3,0 μg de droga por kg de peso corporal por dosis. Las dosificaciones efectivas de interferón consenso PEGilado (PEG-CIFN)

contienen una cantidad de entre aproximadamente 18 μg y aproximadamente 90 μg, o entre aproximadamente 27 μg y aproximadamente 60 μg, o aproximadamente 45 μg de 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.

[0704] 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

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 descriptos 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.

[0705] 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).

[0706] Las dosificaciones efectivas de IFN-γ pueden variar entre aproximadamente 0,5 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 500 $\mu g/m^2$, comúnmente entre aproximadamente 1,5 $\mu g/m^2$ y 200 $\mu g/m^2$, 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.

[0707] 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

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.

[0708] 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.

[0709] El área superficial de un sujeto individual generalmente varía entre aproximadamente 1,33 m^2 y aproximadamente 2,50 m^2. Por consiguiente, en muchas realizaciones, la dosificación de IFN-γ varía entre aproximadamente 150 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 20 $\mu g/m^2$. Por ejemplo, una dosificación de IFN-γ varía entre aproximadamente 20 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 30 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 30 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 40 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 40 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 50 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 50 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 60 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 60 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 70 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 70 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 80 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 80 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 90 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 90 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 100 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 100 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 110 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 110 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 120 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 120 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 130 $\mu g/m^2$, entre aproximadamente 130 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 140 $\mu g/m^2$, o entre aproximadamente 140 $\mu g/m^2$ y

aproximadamente 150 $\mu g/m^2$. En algunas realizaciones, los grupos de dosificación varían entre aproximadamente 25 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 100 $\mu g/m^2$. En otras realizaciones, los grupos de dosificación varían entre aproximadamente 25 $\mu g/m^2$ y aproximadamente 50 $\mu g/m^2$.

[0710] 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 μg, aproximadamente 15 μg, aproximadamente 18 μg, o entre aproximadamente 27 μg. 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.

[0711] 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.

[0712] 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 μg, al menos aproximadamente 9 μg, al menos aproximadamente 15 μg, o al menos aproximadamente 18 μg. El segundo régimen de dosificación puede comprender un único suceso de dosificación, o al menos dos o más sucesos de dosificación.

[0713] 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.

[0714] 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".

[0715] En algunas de estas realizaciones, se continúa la administración del agonista de receptores de interferón Tipo II durante el período de

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.

[0716] 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.

[0717] 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.

[0718] 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

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.

[0719] 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.

[0720] 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 μg CIFN: 10 μg de IFN-γ, donde el CIFN y el IFN-γ son especies no PEGiladas y no glicosiladas.

[0721] Una 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 de HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 30 μg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea 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 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.

[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 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.

[0723] 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,

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.

[0724] 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.

[0725] 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

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.

[0726] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[0727] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[0728] 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.

[0729] 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.

[0730] 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 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.

[0731] 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 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.

[0732] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos 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 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.

[0733] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[0734] 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 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.

[0735] 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.

[0736] 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

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.

[0737] 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 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.

[0738] 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 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.

[0739] 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 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.

[0740] 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 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.

[0741] 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 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.

[0742] 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

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.

[0743] 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 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.

[0744] 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 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.

[0745] 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 100 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.

[0746] 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 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.

[0747] 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 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.

[0748] 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 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.

[0749] 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 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.

[0750] 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 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.

[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; 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.

[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 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.

[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 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.

[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 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.

[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 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.

[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; 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.

[0757] 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.

[0758] 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.

[0759] 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

humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0760] Cualquiera de los métodos descriptos 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™.

[0761] 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 μg y aproximadamente 23 mg por dosis, entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 1 μg, entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 10 μg, entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 100 μg, entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, o entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 23 mg de ENBREL®, 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.

[0762] 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.

[0763] 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

aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 35 mg, entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 1 μg, entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 10 μg, entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 100 μg, entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 25 mg, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 30 mg, o 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

[0764] 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, y pirfenidona o un análogo de pirfenidona en los métodos de tratamiento de las realizaciones. En determinadas realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista 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

pirfenidona). Los agonistas de receptores de interferón Tipo I apropiados para usar en la presente documentación incluyen cualquiera seleccionado entre IFN-*α*, tal como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, e IFN-*α* PEGilados, tales como interferón alfa-2a PEGilado, interferón alfa-2b PEGilado, e interferones consenso PEGilados, tales como interferón consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado. Los agonistas de receptores de interferón Tipo II apropiados para usar en la presente documentación incluyen cualquier interferón-*γ*.

[0765] La pirfenidona o el análogo de pirfenidona puede administrarse una vez por mes, dos veces por mes, tres veces por mes, una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, diariamente, o en dosis diarias divididas que varían entre una vez al día 5 veces al día, 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.

[0766] Las dosificaciones efectivas de pirfenidona o un análogo de pirfenidona específico incluyen una dosificación basada en peso en el rango de entre aproximadamente 5 mg/kg/día y aproximadamente 125 mg/kg/día, o una

dosificación fija de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 3600 mg por día, o entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 2400 mg por día, o entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 1800 mg por día, o entre aproximadamente 1200 mg y aproximadamente 1600 mg por día, administrada por vía oral en entre una y cinco dosis divididas por día. Se describen otras dosis y formulaciones de pirfenidona y análogos de pirfenidona específicos apropiados para usar en el tratamiento de enfermedades fibróticas en las Patentes de los EEUU Nº 5310562, 5518729, 5716632 y 6090822.

[0767] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para incluir una co-administración al paciente de una cantidad efectiva para el uso terapéutico de pirfenidona o un análogo de pirfenidona, mientras dura el curso de tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con antagonistas de TNF-*α*

[0768] En muchas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-*α*, en una terapia de combinación para el tratamiento de una infección de HCV.

[0769] Las dosificaciones efectivas de un antagonista de TNF-*α* varían entre 0,1 *μ*g a 40 mg por dosis, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 *μ*g y aproximadamente 0,5 *μ*g por dosis, entre aproximadamente 0,5 *μ*g y aproximadamente 1,0 *μ*g por dosis, entre aproximadamente 1,0 *μ*g por dosis y aproximadamente 5,0 *μ*g por dosis, entre aproximadamente 5,0 *μ*g y aproximadamente 10 *μ*g por dosis, entre aproximadamente 10 *μ*g y

aproximadamente 20 µg por dosis, entre aproximadamente 20 µg por dosis y aproximadamente 30 µg por dosis, entre aproximadamente 30 µg por dosis y aproximadamente 40 µg por dosis, entre aproximadamente 40 µg por dosis y aproximadamente 50 µg por dosis, entre aproximadamente 50 µg por dosis y aproximadamente 60 µg por dosis, entre aproximadamente 60 µg por dosis y aproximadamente 70 µg por dosis, entre aproximadamente 70 µg y aproximadamente 80 µg por dosis, entre aproximadamente 80 µg por dosis y aproximadamente 100 µg por dosis, entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 150 µg por dosis, entre aproximadamente 150 µg y aproximadamente 200 µg por dosis, entre aproximadamente 200 µg por dosis y aproximadamente 250 µg por dosis, entre aproximadamente 250 µg y aproximadamente 300 µg por dosis, entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 400 µg por dosis, entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 500 µg por dosis, entre aproximadamente 500 µg y aproximadamente 600 µg por dosis, entre aproximadamente 600 µg y aproximadamente 700 µg por dosis, entre aproximadamente 700 µg y aproximadamente 800 µg por dosis, entre aproximadamente 800 µg y aproximadamente 900 µg por dosis, entre aproximadamente 900 µg y aproximadamente 1000 µg por dosis, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg por dosis, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg por dosis, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg por dosis, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 25 mg por dosis, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 30 mg por dosis, entre aproximadamente 30 mg y

aproximadamente 35 mg por dosis, o entre aproximadamente 35 mg y aproximadamente 40 mg por dosis.

[0770] En algunas realizaciones, las dosificaciones efectivas de un antagonista de TNF-*α* se expresan como mg/kg de peso corporal. En estas realizaciones, las dosificaciones efectivas de un antagonista de TNF-*α* son de entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

[0771] En muchas realizaciones, un antagonista de TNF-*α* 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 un año,

y puede administrarse durante períodos de tiempo más prolongados. El antagonista de TNF-*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.

[0772] En muchas realizaciones, se administran múltiples dosis de un antagonista de TNF-*α*. Por ejemplo, se administra un antagonista de TNF-*α* una vez por mes, dos veces por mes, tres veces por mes, 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), diariamente (qd), dos veces por día (bid), o tres veces por día (tid), en forma sustancialmente continua, o en forma continua, 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.

[0773] En general, se administra un antagonista de TNF-*α* y un inhibidor de NS3 en formulaciones separadas. Puede administrarse un antagonista de TNF-*α* y un inhibidor de NS3 en forma sustancialmente simultánea o con una separación de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8

horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 4 días, aproximadamente 7 días, o entre aproximadamente 2 semanas.

[0774] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0775] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de ENBREL® 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 μg y aproximadamente 23 mg por dosis, entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 1 μg, entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 10 μg, entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 100 μg, entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, o entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 23 mg de ENBREL®, 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 con un compuesto inhibidor de NS3.

[0776] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de REMICADE® 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 con un compuesto inhibidor de NS3.

[0777] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de HUMIRA™ 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 aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 35 mg, entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 1 μg, entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 10 μg, entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 100 μg, entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 25 mg, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 30 mg, o 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 con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con timosina-α

[0778] En muchas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de timosina-α, en una terapia de combinación para el tratamiento de una infección de HCV.

[0779] Las dosificaciones efectivas de timosina-α varían entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 mg, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1,0 mg, entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1,5 mg, entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 2,0 mg, entre aproximadamente 2,0 mg y aproximadamente

2,5 mg, entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 3,0 mg, entre aproximadamente 3,0 mg y aproximadamente 3,5 mg, entre aproximadamente 3,5 mg y aproximadamente 4,0 mg, entre aproximadamente 4,0 mg y aproximadamente 4,5 mg, o entre aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 5,0 mg. En realizaciones particulares, timosina-*α* se administra en dosificaciones que contienen una cantidad de 1,0 mg o 1,6 mg.

[0780] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de timosina-*α* ZADAXIN™ 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 ZADAXIN™ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1,6 mg por dosis, por vía subcutánea dos veces por semana, mientras dura el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con un antagonista de TNF-*α* y un interferón

[0781] Algunas realizaciones proporcionan un método para tratar una infección de HCV en un individuo que sufre una infección de HCV, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3, una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-*α*, y una cantidad efectiva de uno o más interferones.

[0782] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-*γ* y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-*α* en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de IFN-*γ* que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 *μ*g y aproximadamente 300 *μ*g 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, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0783] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-γ y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 100 μg de droga por dosis de IFN-γ, por vía subcutánea 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 un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0784] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-γ y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre

aproximadamente 30 μg y aproximadamente 1000 μg de droga por semana, en dosis divididas administradas por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administradas en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0785] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-γ y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 300 μg de droga por semana, en dosis divididas administradas por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administradas en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0786] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α consenso INFERGEN® y un antagonista de TNF-α 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 μg y aproximadamente 30 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 un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0787] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α consenso INFERGEN® y un antagonista de TNF-α 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 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 un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0788] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α PEGilado consenso y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0789] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α PEGilado consenso y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0790] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-α 2a o 2b o 2c

y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0791] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-α 2a o 2b o 2c y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 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 un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0792] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-α 2a o 2b o 2c y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0793] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-α2a PEGilado PEGASYS® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α en el tratamiento de una infección viral en 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 de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0794] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-α2a PEGilado PEGASYS® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0795] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α2b PEGilado PEG-INTRON® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 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 de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0796] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α2b PEGilado PEG-INTRON® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α 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 de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con otros agentes antivirales

[0797] Otros agentes, tales como los inhibidores de la NS3 helicasa de HCV, también son drogas atractivas para las terapias de combinación, y se contemplan para usar en las terapias de combinación descriptas en la presente documentación. Las ribozimas, tales como Heptazyme™, y los fosforotioato oligonucleótidos, que son complementarios con secuencias de proteínas de HCV y que inhiben la expresión de las proteínas nucleares virales, también son apropiados para usar en las terapias de combinación descriptas en la presente documentación.

[0798] En algunas realizaciones, los agentes antivirales adicionales se administran durante el curso de tratamiento completo con el compuesto inhibidor de NS3 de las realizaciones, y coinciden el comienzo y el fin de los

períodos de tratamiento. En otras realizaciones, los agentes antivirales adicionales se administran por un período de tiempo que se superpone con aquél del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, por ejemplo, el tratamiento con el o los agentes antivirales adicionales comienza antes del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de la finalización del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con los agentes antivirales adicionales comienza después del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina después de la finalización del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con los agentes antivirales adicionales comienza después del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de la finalización del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; o el tratamiento con los agentes antivirales adicionales comienza antes del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina después de la finalización del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0799] El compuesto inhibidor de NS3 puede administrarse junto con (es decir, en forma simultánea en formulaciones separadas; en forma simultánea en la misma formulación; administrado en formulaciones separadas y con una separación de 48 horas, con una separación de 36 horas, con una separación de 24 horas, con una separación de 16 horas, con una separación de 12 horas, con una separación de 8 horas, con una separación de 4 horas, con una separación de 2 horas, con una separación de 1 hora, con una separación de 30 minutos, o con una separación de 15 minutos o menos) uno o más agentes antivirales adicionales.

[0800] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-α, para reemplazar el régimen con IFN-α mencionado por un régimen de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, que comprende administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0801] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-α, para reemplazar el régimen con IFN-α mencionado por un régimen de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, que comprende administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0802] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-α, para reemplazar el régimen con IFN-α mencionado por un régimen de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, que comprende administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0803] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-α, para reemplazar el régimen con IFN-α mencionado por un régimen de Interferón alfacon-1 INFERGEN®, que comprende administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día o tres veces por semana, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0804] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-α, para reemplazar el régimen con IFN-α mencionado por un régimen de Interferón alfacon-1 INFERGEN®, que comprende administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día o tres veces por semana, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0805] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-γ, para reemplazar el régimen con IFN-γ mencionado por un régimen de IFN-γ, que comprende administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0806] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-γ, para reemplazar el régimen con IFN-γ mencionado por un régimen de IFN-γ, que comprende administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una

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

[0807] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con IFN-γ, para reemplazar el régimen con IFN-γ mencionado por un régimen de IFN-γ, que comprende administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0808] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0809] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen con un antagonista de TNF mencionado por un régimen con un antagonista de TNF, que comprende

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

[0810] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0811] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μg de droga

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

[0812] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0813] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por

semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0814] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0815] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0816] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de

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

[0817] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0818] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que

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

[0819] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0820] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0821] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de

combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0822] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0823] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ

que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0824] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0825] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0826] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de

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

[0827] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0828] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0829] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una

vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN-*γ* que contiene una cantidad de 50 *μ*g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0830] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-*α*, IFN-*γ* y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-*α*, IFN-*γ* y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-*α*, IFN-*γ* y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-*α* consenso *monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μg de droga* por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN-*γ* que contiene una cantidad de 100 *μ*g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg

por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0831] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0832] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso

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

[0833] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad

de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0834] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0835] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que

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

[0836] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada

8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0837] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0838] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1

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

[0839] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por

medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0840] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0841] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1

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

[0842] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg

por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0843] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0844] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía

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

[0845] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0846] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0847] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces

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

[0848] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día o tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0849] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-α y un antagonista de TNF, que comprende: (a)

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

[0850] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0851] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0852] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN-γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en

adelante, o (*iii*) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0853] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que incluye un régimen de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado para reemplazar el régimen de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado mencionado por un régimen de interferón alfa-2a PEGilado, que comprende administrar una dosificación de interferón alfa-2a PEGilado que contiene una cantidad de 180 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0854] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que incluye un régimen de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, para reemplazar el régimen de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado mencionado por un régimen de interferón alfa-2b PEGilado, que comprende administrar una dosificación de interferón alfa-2b PEGilado que contiene una cantidad de entre 1,0 μg y 1,5 μg de droga por kilogramo de peso corporal por dosis, por vía subcutánea una o dos veces por semana, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0855] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente para incluir la administración de una dosificación de ribavirina que contiene una cantidad de 400 mg, 800 mg, 1000 mg o 1200 mg de droga por vía oral por día, opcionalmente en dos o más dosis

divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0856] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente para incluir la administración de una dosificación de ribavirina que contiene (i) una cantidad de 1000 mg de droga por vía oral por día para los pacientes con un peso corporal menor que 75 kg o (ii) una cantidad de 1200 mg de droga por vía oral por día para los pacientes con un peso corporal de mayor o igual que 75 kg, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0857] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente para reemplazar el régimen con el inhibidor de NS3 mencionado por un régimen con un inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 0,01 mg y 0,1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

[0858] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente para reemplazar el régimen con el inhibidor de NS3 mencionado por un régimen con un inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 0,1 mg y 1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

[0859] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente para reemplazar el régimen con el inhibidor de NS3 mencionado por un régimen con un inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 1 mg y 10 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

[0860] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente para reemplazar el régimen con el inhibidor de NS3 mencionado por un régimen con un inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 10 mg y 100 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

[0861] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con un inhibidor de NS5B, para reemplazar el régimen con un inhibidor de NS5B mencionado por un régimen con un inhibidor de NS5B, que comprende administrar una dosificación de entre 0,01 mg y 0,1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0862] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con un inhibidor de NS5B, para reemplazar el régimen con un inhibidor de NS5B

mencionado por un régimen con un inhibidor de NS5B, que comprende administrar una dosificación de entre 0,1 mg y 1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0863] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con un inhibidor de NS5B, para reemplazar el régimen con un inhibidor de NS5B mencionado por un régimen con un inhibidor de NS5B, que comprende administrar una dosificación de entre 1 mg y 10 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0864] A modo de ejemplos no limitantes, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos previamente que comprenden un régimen con un inhibidor de NS5B, para reemplazar el régimen con un inhibidor de NS5B mencionado por un régimen con un inhibidor de NS5B, que comprende administrar una dosificación de entre 10 mg y 100 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

Identificación del Paciente

[0865] En ciertas realizaciones, el régimen específico de terapia con drogas utilizado en el tratamiento del paciente con HCV se selecciona de acuerdo a ciertos parámetros de la enfermedad exhibidos por el paciente, tales

como la carga viral inicial, genotipo de la infección con HCV en el paciente, histología hepática y/o etapa de fibrosis hepática en el paciente.

[0866] De esta manera, algunas realizaciones brindan cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de la infección con HCV en los cuales el método expuesto se modifica para tratar durante 48 semanas a un paciente al que le falló el tratamiento.

[0867] Otras realizaciones brindan cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para HCV en los cuales el método expuesto se modifica para tratar a un paciente que no responde, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0868] Otras realizaciones brindan cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de la infección con HCV en los cuales el método expuesto se modifica para tratar a un paciente con recaída, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0869] Otras realizaciones brindan cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de la infección con HCV en los cuales el método expuesto se modifica para tratar a un paciente que no había sido tratado infectado con el genotipo 1 del HCV, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0870] Otras realizaciones brindan cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de la infección con HCV en los cuales el método expuesto se modifica para tratar a un paciente que no había sido tratado infectado con el genotipo 4 del HCV, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0871] Otras realizaciones brindan cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de la infección con HCV en los cuales el método expuesto se modifica para tratar a un paciente que no había sido tratado infectado con el genotipo 1 del HCV, donde el paciente tiene una alta carga viral (HVL), donde "HVL" se refiere a una carga viral de HCV mayor que 2 x 10^6 copias del genoma de HCV por mililitro de suero, y donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0872] Una realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una etapa avanzada o grave de fibrosis hepática medida según la escala Knodell de 3 ó 4 y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0873] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una etapa avanzada o grave de fibrosis hepática medida según la

escala Knodell de 3 ó 4 y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 50 semanas, o aproximadamente 48 semanas.

[0874] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con el genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias del genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0875] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con el genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias del genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto

durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 50 semanas, o aproximadamente 48 semanas.

[0876] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con el genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias del genoma viral por mililitro de suero del paciente y una etapa de fibrosis hepática temprana o ausente, de 0, 1, ó 2 medida según la escala Knodell y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0877] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con el genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias del genoma viral por mililitro de suero del paciente y una etapa de fibrosis hepática temprana o ausente, de 0, 1, ó 2 medida según la escala Knodell y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del

método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 50 semanas, o aproximadamente 48 semanas.

[0878] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con el genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias del genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 48 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente 40 semanas, o hasta aproximadamente 20 semanas, o hasta aproximadamente 24 semanas, o hasta aproximadamente 30 semanas, o hasta aproximadamente 36 semanas, o hasta aproximadamente 48 semanas.

[0879] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con el genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias del genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 24 semanas.

[0880] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método

expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con el genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias del genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 48 semanas.

[0881] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0882] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 50

semanas, o entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 48 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente 40 semanas, o hasta aproximadamente 20 semanas, o hasta aproximadamente 24 semanas, o hasta aproximadamente 30 semanas, o hasta aproximadamente 36 semanas, o hasta aproximadamente 48 semanas.

[0883] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 24 semanas.

[0884] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas.

[0885] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con los genotipos 1 ó 4 de HCV y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o

entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0886] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con HCV caracterizada por cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 de HCV y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 50 semanas.

[0887] Otra realización brinda cualquiera de los métodos descriptos anteriormente para el tratamiento de una infección con HCV, donde el método expuesto se modifica para incluir los pasos de (1) identificar a un paciente que posee una infección con HCV caracterizada por cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 de HCV y luego (2) administrar al paciente la terapia con drogas del método expuesto durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas y hasta aproximadamente 48 semanas.

Sujetos Aptos para el Tratamiento

[0888] Cualquiera de los regimenes de tratamiento anteriores se debe administrar a individuos a quienes se les ha diagnosticado una infección con HCV. Los individuos infectados con el HCV se identifican por poseer un ARN de HCV en su sangre, y/o por poseer un anticuerpo anti-HCV en su

suero. Cualquiera de los regímenes de tratamiento anteriores se debe administrar a individuos en quienes han fallado tratamientos previos para la infección con HCV ("pacientes en quienes falló el tratamiento", incluyendo los que no responden y aquellos con recaídas).

[0889] Los individuos a quienes se les ha diagnosticado una infección con el HCV son de particular interés en muchas realizaciones. Los individuos que están infectados con el HCV se identifican por poseer un ARN de HCV en su sangre, y/o que poseen un anticuerpo anti-HCV en su suero. Dichos individuos incluyen individuos ELISA-positivos al anti-HCV, e individuos con un ensayo de inmunotransferencia recombinante (RIBA) positivo. Dichos individuos también pueden, aunque no necesariamente, tener elevados niveles de ALT en suero.

[0890] Los individuos con un diagnóstico clínico de infección con el HCV incluyen individuos que no habían sido tratados (p. ej., individuos que no habían sido tratados previamente contra el HCV, en particular aquellos que no habían recibido antes una terapia basada en IFN-α y/o ribavirina) e individuos en quienes fallaron tratamientos previos contra el HCV ("pacientes en quienes falló el tratamiento"). Los pacientes en quienes falló el tratamiento incluyen los que no responden (p. ej.., individuos en los cuales el título de HCV no se redujo significativa o suficientemente por un tratamiento previo contra el HCV, p. ej., una monoterapia previa con IFN-α, una terapia previa de combinación de IFN-α y ribavirina, o una terapia previa de combinación de IFN-α pegilado y ribavirina); y aquellos con recaídas (p. ej.., individuos que habían sido tratados previamente contra el HCV, p. ej., aquellos que habían recibido una monoterapia previa con IFN-α, una terapia previa de combinación de IFN-α y

ribavirina, o una terapia previa de combinación de IFN-α pegilado y ribavirina, cuyo título de HCV decreció, y luego aumentó).

[0891] En realizaciones de interés particulares, los individuos tienen un título de HCV de al menos aproximadamente 10^5, al menos aproximadamente 5×10^5, o al menos aproximadamente 10^6, o al menos aproximadamente 2×10^6 copias del genoma de HCV por mililitro de suero. El paciente puede estar infectado con cualquier genotipo de HCV (genotipo 1, incluyendo 1a y 1b, 2, 3, 4, 6, etc. y subtipos (p. ej., 2a, 2b, 3a, etc.)), en particular con un genotipo difícil de tratar tal como el genotipo de HCV 1 y subtipos y cuasiespecies de HCV particulares.

[0892] Son también de interés los individuos HCV-positivos (como se describieron anteriormente) que muestran fibrosis grave o cirrosis temprana (no descompensada, clase A de Child-Pugh o menos), o cirrosis más avanzada (descompensada, clase B o C de Child-Pugh) debida a una infección crónica con HCV y que son virémicos a pesar de un tratamiento antiviral previo con terapias basadas en IFN-α o que no pueden tolerar terapias basadas en IFN-α, o que tienen contraindicadas dichas terapias. En realizaciones de interés particulares, los individuos HCV-positivos con una fibrosis hepática en una etapa 3 ó 4 de acuerdo al sistema de medición METAVIR son aptos para tratamiento con los métodos de las presentes realizaciones. En otras realizaciones, los individuos aptos para el tratamiento con los métodos de las realizaciones son pacientes con cirrosis descompensada con manifestaciones clínicas, incluyendo pacientes con una cirrosis hepática muy avanzada, incluyendo aquellos que esperan un transplante de hígado. En aún otras realizaciones, los individuos aptos para el tratamiento con los métodos de las

realizaciones incluyen pacientes con grados más leves de fibrosis incluyendo aquellos con fibrosis temprana (etapas 1 y 2 en los sistemas de medición METAVIR, Ludwig, y Scheuer; o etapas 1, 2, ó 3 en el sistema de medición Ishak).

Preparación de los Inhibidores virales de la Sección A

[0893] Los compuestos de la Fórmula general I se pueden sintetizar en la misma forma general que se describe más adelante para los compuestos de las Fórmulas generales II-XIX. Las síntesis de los diversos compuestos específicos de la Fórmula general I se describen en los siguientes Ejemplos. Los especialistas en la materia apreciarán variaciones en la secuencia y también reconocerán variaciones en las condiciones de reacción apropiadas de las reacciones análogas que se presentan o que son conocidas de otras fuentes, que puedan ser usadas apropiadamente en los procesos que se describen a continuación para preparar los compuestos de fórmula I.

[0894] Los productos de las reacciones que se describen en la presente se aíslan por medios convencionales tal como extracción, destilación, cromatografía, y similares.

[0895] Las sales de los compuestos de las fórmulas precedentes, se preparan haciendo reaccionar la base o ácido apropiados con un equivalente estequiométrico de los compuestos de fórmula I.

Preparación de los inhibidores virales de la Sección B

[0896] Los significados de los términos y nombres estructurales usados en esta Sección son los mismos que en la Sección B precedente. Toda referencia en esta Sección a un número o identificación en particular debe entenderse en el contexto de la correspondiente numeración o esquema

de identificación usados en esta Sección o en la Sección B que antecede, y no en el contexto de una numeración o identificación similar o idéntica que pudiera aparecen en otra parte de la presente documentación, salvo que se indique lo contrario..

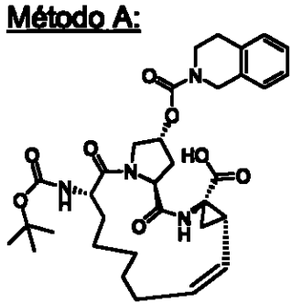
[0897] Los compuestos de Fórmulas II-X se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos que se describen a continuación.

Metodología

Preparación de los Compuestos

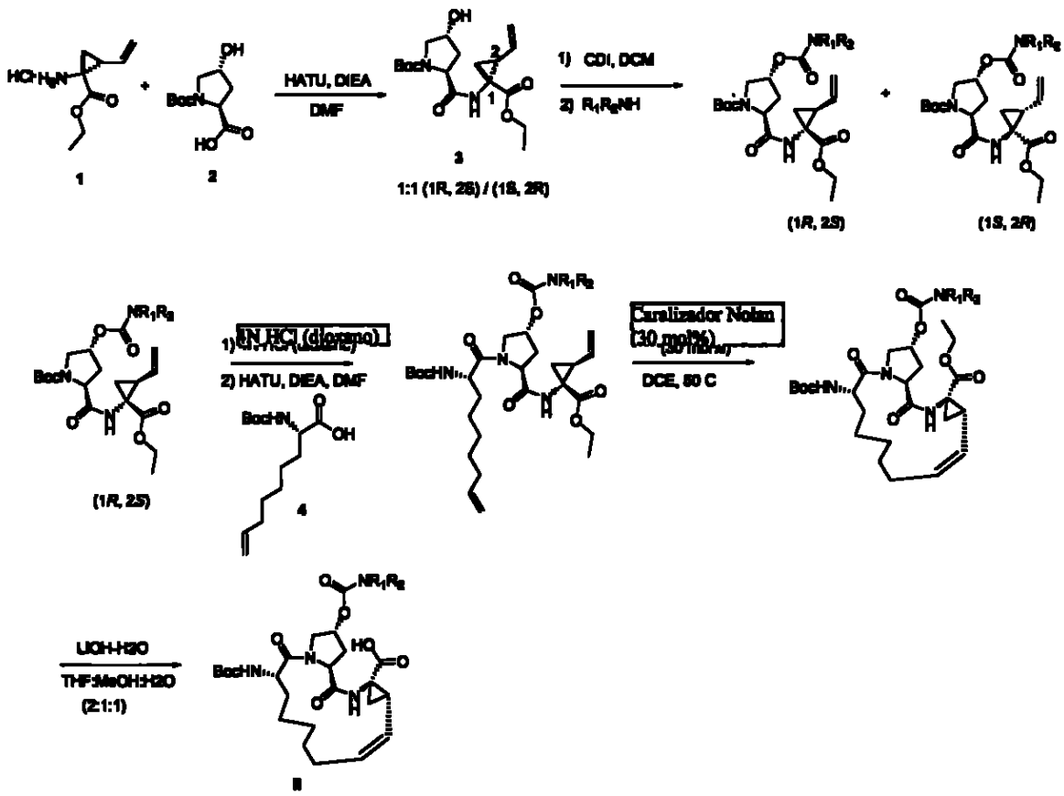
[0898] Se utilizaron dos métodos para preparar los compuestos con Fórmulas II-X. En ambos métodos, se prepararon los intermediarios 1 y 4 de acuerdo con los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Internacional PCT/CA00/00353 (Publicación Nro. WO 00/59929). El intermediario 4 también se adquirió de RSP Amino Acids.

Ejemplo 1-1: Síntesis del compuesto # 101 (Compuesto AR00220042) por el Método A:

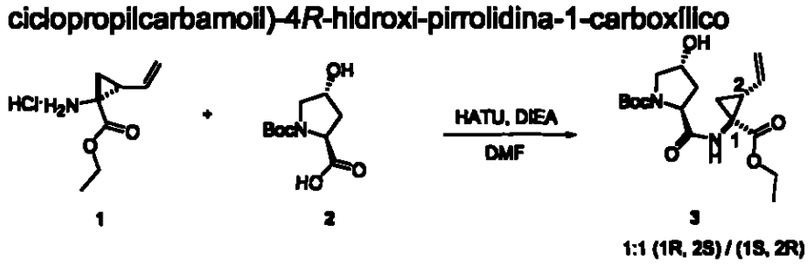


Compuesto #101 (Compuesto AR00220042)

Método A:



Paso 1: Síntesis de ter-butiléster de ácido (3) 2*S*-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4*R*-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico

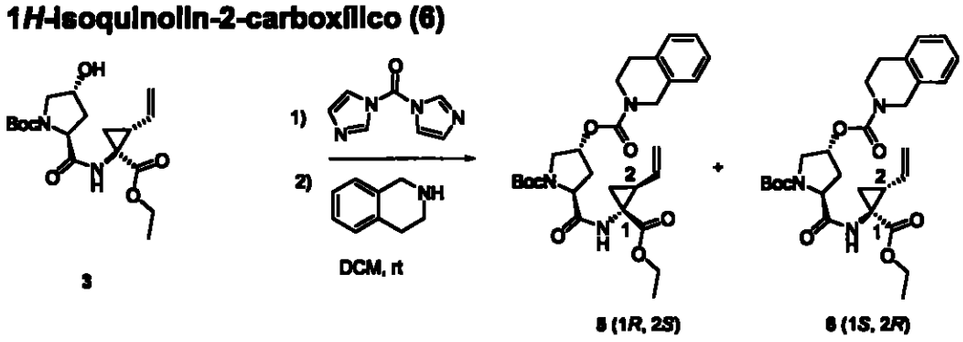


[0899] En un recipiente cargado con carboxilato de etil-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropilo (**1**, 1,0 g, 5,2 mmol), *trans*-*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (**2**, 1,3 g, 1,1 equiv), y HATU (2,7 g, 1,1 equiv) se agregaron 30 mL DMF para preparar una solución. Se enfrió a 0° C en un baño de agua y hielo, seguido por la adición lenta de una solución de

DIEA (4,4 mL, 4 equiv) en DMF (15 mL) con agitación. La reacción se dejó tomar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche

[0900] Después de 16 h, la reacción se había completado, tal como lo indicó la HPLC. Se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (3 x 40 mL), NaHCO3 saturado (2 x 40 mL), y salmuera (2 x 40 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite color cobre oscuro. El crudo se purificó en gel de sílice (eluyente: acetona/hexanos 3:7), para dar 3 puro como un polvo espumoso tostado (770 mg, 32 %).

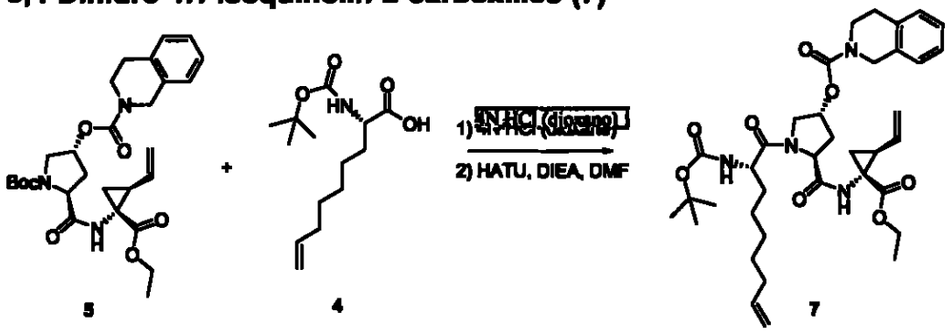
Paso 2: Síntesis de 1-tert-butoxicarbonil-5-(1*R*-etoxicarbonil-2*S*-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3*R*-il éster de ácido 3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (5), y 1-tert-butoxicarbonil-5-(1*S*-etoxicarbonil-2*R*-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3*R*-il éster de ácido 3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (6)



[0901] Se disolvió El dipéptido 3 (300 mg, 0,81 mmol) en DCM (8 mL), seguido por adición de CDI (163 mg, 1,2 equiv) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 15 h, la reacción se había completado, tal como lo indicó la TLC (DCM/MeOH 9:1). 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,32 mL, 3 equiv) se agregó a la reacción por porciones, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

[0902] Después de 22h, la TLC mostró la finalización de la reacción. La reacción se diluyó con DCM (15 mL) y se lavó con HCl ac. 1N (15 mL), salmuera (15 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El crudo se purificó en gel de sílice (eluyente: DCM/Et_2O/acetona 30:10:1). La mancha superior aislada (5) era un polvo espumoso blanco (169 mg, 40 %), y la mancha inferior (6) era un sólido blanco (156 mg, 38 %). MS m/e 550 (M^++Na).

Paso 3: Síntesis de 1-(2*S*-tert-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-(1*R*-etoxicarbonil-2*S*-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3*R*-il éster de ácido 3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (7)

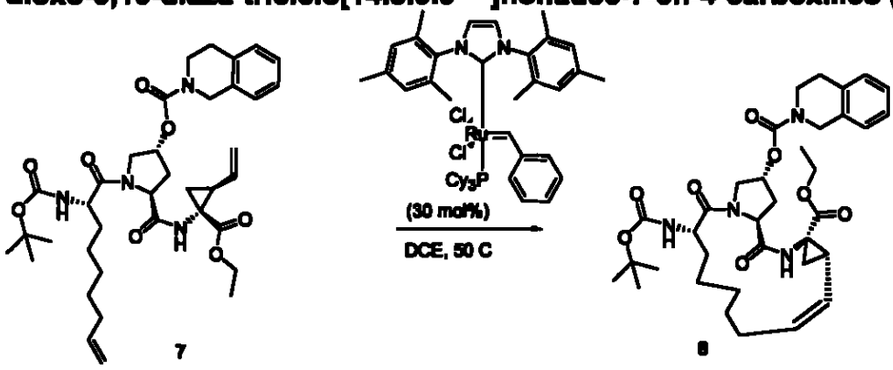


5 4 7

[0903] Se disolvió el isómero superior 5 (118 mg, 0,22 mmol) en HCl 4N (dioxano, 8 mL) y se dejó a temperatura ambiente durante 90 min para eliminar el grupo protector BOC. Luego se concentró, se tomó en acetonitrilo y se concentró nuevamente dos veces. A este residuo marronáceo claro se agregó 4 (66.8 mg, 1.1 equiv) y HATU (93,5 mg, 1,1 equiv), seguido por 2 mL DMF bajo nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de agua y hielo durante 15 min, después de que una solución de 0,5 ml en DMF de DIEA (0,13 mL, 4 equiv) se agregó a la reacción por goteo con agitación. El baño de hielo se dejó tomar lentamente la temperatura ambiente la reacción se agitó durante la noche.

[0904] Después de 24h, la reacción se tornó marrón oscuro. Su TLC de alícuota indica que la reacción está completa. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (3 x 15 mL), NaHCO3 sat (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar 7 como un residuo anaranjado oleoso (156 mg). Se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. MS m/e 703 (M^++Na).

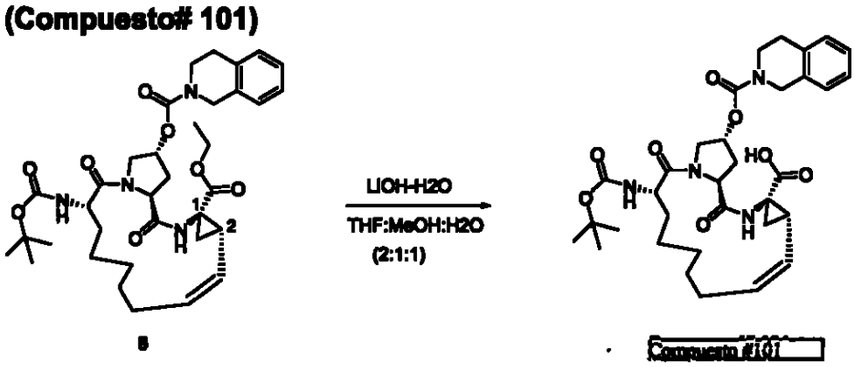
Paso 4: Síntesis de etil éster de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (8)



[0905] Se disolvió el crudo 7 (135 mg, 0,2 mmol) en 20 mL DriSolve DCE para preparar una solución, seguido por adición de catalizador de Nolan (5 mg, 0,3 equiv) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución se tornó amoratada. La reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (50 C) y se agitó durante la noche.

[0906] Después de 10 h, la reacción se tornó marronácea oscura. TLC (DCM/EtOAc 1:1) mostró una conversión limpia para un nuevo punto con un R_f ligeramente bajo. La reacción se concentró y se purificó en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 5:1 a 2:1), dando el producto 8 como un polvo espumoso tostador (75 mg, 58 %). MS m/e 653,1 (M^++1).

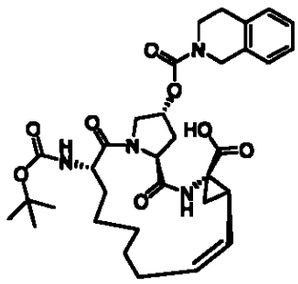
Paso 5: Síntesis de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-tricicio[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto# 101)



8 Compuesto #101

[0907] Se disolvió el éster macrocíclico 8 (60 mg, 0,092 mmol) en 0,9 mL de un solvente mezclado (THF/MeOH/H2O 2:1:1), seguido por adición de LiOH-H_2O (23 mg, 6 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18h, TLC (DCM/MeOH 9:1) mostró un punto limpio nuevo con un R_f bajo. La reacción se concentró hasta casi la sequedad y se particionó entre HCl ac. 1N (15 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el compuesto # 101 as un polvo espumoso marronáceo claro (50 mg, 87 %). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ1,20-1,67 (m, 21H), 1,70-1,83 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 1H), 2,12-2,58 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,54 (s, 7H), 4,58 (m, 3H), 5,29-5,41 (m, 2H), 5,57 (m, 1H), 7,0-7,24 (m, 4H). MS m/e 625,1 (M^++1).

Ejemplo 1-1a:

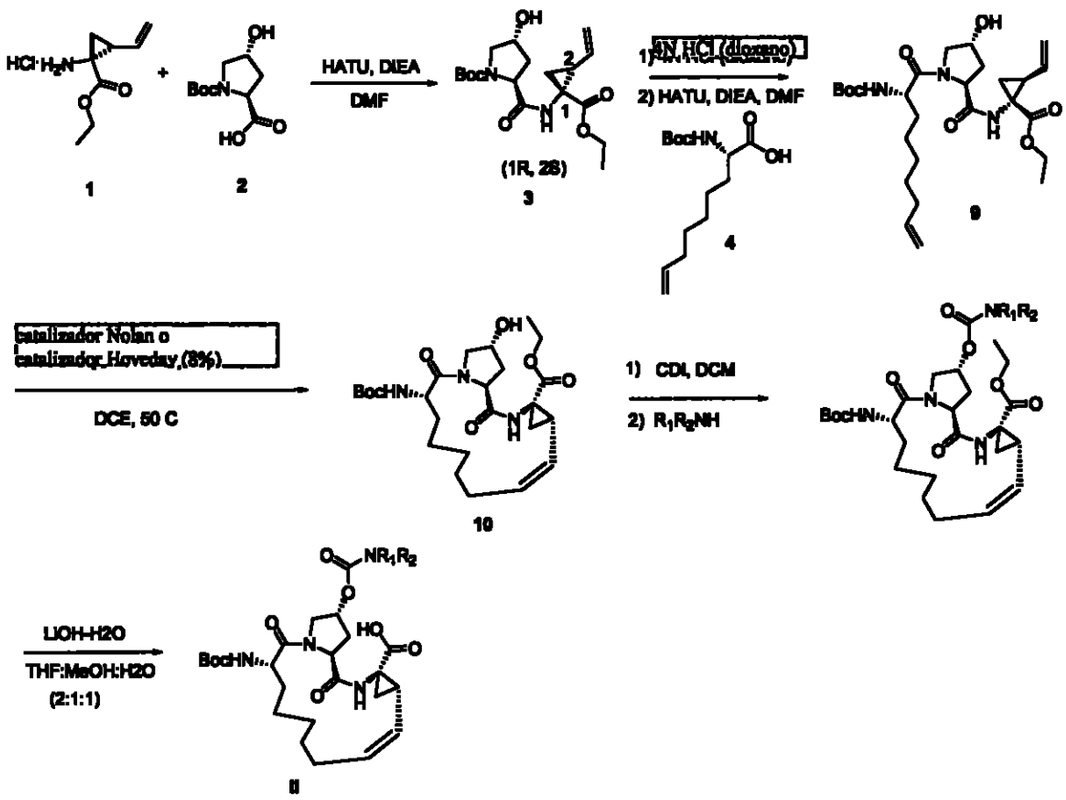


Compuesto AR00220122

[0908] Se preparó ácido (1*S*, 4*S*, 6*R*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00220122) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-1, sustituyendo el compuesto 5 con 6 en el Paso 3. MS m/e 625 (M^++1).

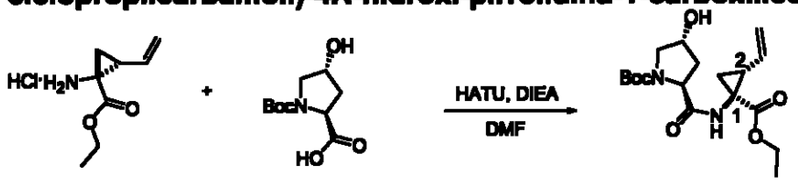
Ejemplo 1-2: Síntesis de Compuesto# 101 (Compuesto AR00220042) por el Método B:

Método B:



[0909] El compuesto# 101 también se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior. La síntesis de el intermediario macrocíclico 10 descrita en la presente es similar a la descrita en la solicitud internacional PCT/CA00/00353 (No. de publicación. WO 00/59929).

Paso 1: Síntesis de ter-butiléster de ácido 2*S*-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4*R*-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (3)

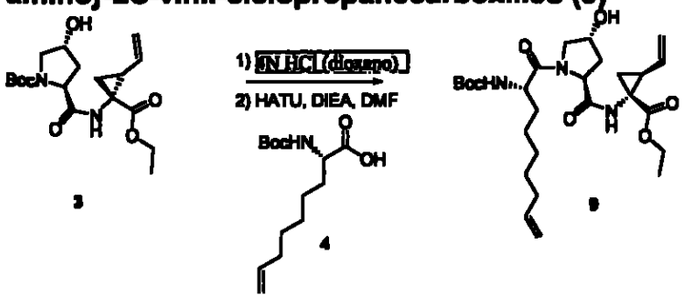


[0910] A un recipiente cargado con carboxilato de etil-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropilo (1, 1,0 g, 5,2 mmol), *trans-N*-(*tert*-

Butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (2, 1,3 g, 1,1 equiv), y HATU (2,7 g, 1,1 equiv) se agregaron 30 mL DMF para preparar una solución. Se enfrió a 0°C en un baño de agua y hielo, seguido por la adición lenta de una solución de DIEA (4,4 mL, 4 equiv) en DMF (15 mL) con agitación. La reacción se dejó tomar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

[0911] Después de 16 h, la reacción se había completado, tal como lo indicó la HPLC. Se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (3 x 40 mL), NaHCO3 sat (2 x 40 mL), y salmuera (2 x 40 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite color cobre oscuro. El crudo se purificó en gel de sílice (eluyente: acetona/hexanos 3:7), para dar 3 puro como un polvo espumoso tostado (770 mg, 32 %).

Paso 2: Síntesis de etil éster de ácido 1*R*-{[1-(2*S*-tert-Butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4*R*-hidroxi-pirrolidina-2*S*-carbonil]-amino}-2*S*-vinil-ciclopropanecarboxílico (9)

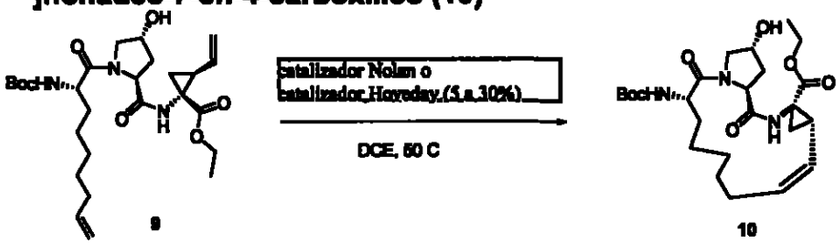


[0912] Se disolvió el Compuesto 3 (2,85 g, 7,7 mmol) en 10 mL HCl 4N (dioxano) y se dejó a temperatura ambiente durante 90 min para eliminar el grupo protector BOC. Luego se concentró, se tomó en acetonitrilo y se concentró nuevamente dos veces. A este residuo marronáceo claro se agregó 4 (2,2 g, 8,1 mmol) y HATU (3,2 g, 8,5 mmol), seguido por 80 mL DMF bajo nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de agua y hielo durante 15 min,

después de que se agregó 5 mL de una solución DMF de DIEA (5,4 mL, 30.9 mmol) a la reacción por goteo con agitación. El baño de hielo se dejó tomar lentamente la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche.

[0913] Después de 18h, La TLC mostró la finalización de la reacción. La reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL), NaHCO3 sat (2 x 150 mL), salmuera (150 mL), se secó (Na_2SO_4), y el solvente se removió. El crudo se purificó por cromatografía flash en cel de sílice en Biotage 40M (eluyente = 3 % a 5 % MeOH en DCM) para dar **9** como un sólido espumoso marronáceo (3,5 g, 87 %).

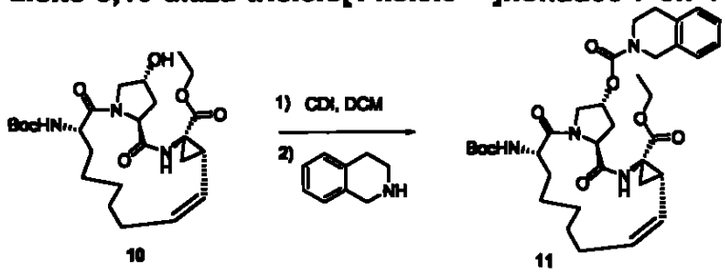
Paso 3: Síntesis de etil éster de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (10)



[0914] Se disolvió el Compuesto **9** (2,6 g, 5,0 mmol) en 500 mL DriSolve DCE en un matraz de fondo redondo de 1 L para preparar una solución. Se la desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 1 h. Luego el catalizador Hoveyda (0,25 equiv) se agregó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (50 C) y se agitó durante la noche. Después de 16 h, la reacción se tornó marronácea oscura. TLC (DCM/EtOAc 1:1) mostró una conversión limpia para un nuevo punto con un R_f ligeramente bajo. La reacción se concentró y se purificó en gel de sílice (Biotage 40 M, eluyente = DCM/EtOAc gradiente desde 1:1 a 1:2),

dando el producto **10** como un polvo espumoso tostador (0.64 g, 52 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,20-1,50 (m, 6H), 1,53-1,68 (m, 2H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,98-2,28 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 3,13 (brs, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,01-4,19 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,79 (m, 1H), 5,26 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 7,19 (brs, 1H). MS m/e 494,0 (M^++1).

Paso 4: Síntesis de etil éster de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (11)



10 11

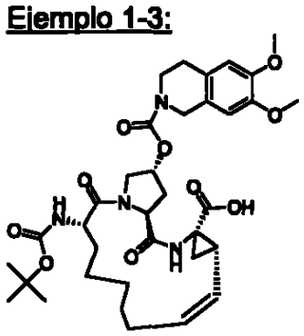
[0915] Se disolvió el intermediario macrocíclico **10** (110 mg, 0,22 mmol) en DCM (2,2 mL), seguido por adición de CDI (45 mg, 0,27 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 15 h, la reacción se había completado, tal como lo indicó la TLC (DCM/MeOH 9:1). 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,14 mL, 1,1 mmol) se agregó a la reacción por goteo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 22h, La TLC mostró la finalización de la reacción. La reacción se diluyó con DCM (6 mL) y se lavó con HCl ac. 1N (2 x 2 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 mL), salmuera (2 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El crudo se purificó en gel de sílice (Biotage 40S, eluyente: 2 a 4 %

MeOH en DCM), dando 11 como un polvo espumoso amarillo pálido (131 mg, 90 %).

Paso 5: El compuesto 11 se hidrolizó de misma manera a la descrita en el paso 5 de Ejemplo 1-1 para dar compuesto# 101.

[0916] Los siguientes ejemplos también se prepararon de acuerdo con el Método B descrito anteriormente, con la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituida con otras varias aminas secundarias. La mayoría de estas aminas secundarias se adquirieron de fuentes comerciales, o son compuestos conocidos en la literatura, por lo tanto se prepararon utilizando los procedimientos que se listan en la presente (1. Stokker, G E. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37(31), 5453-5456. 2. Chan, N W. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2000, 8, 2085-2094. 3. Vecchietti, V. et al, *J. Med. Chem.* 1991, *34*, 2624-2633.) Para aquellos insumos de amina que no fueron preparados directamente de acuerdo con procedimientos de la literatura, o que a nuestro entender no han sido informados previamente en la literatura, se dan sus síntesis en cada ejemplo.

Ejemplo 1-3:

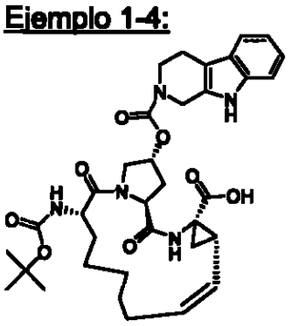


Compuesto AR00226824

[0917] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-

2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00226824) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS m/e 585,2 (M^++1-100).

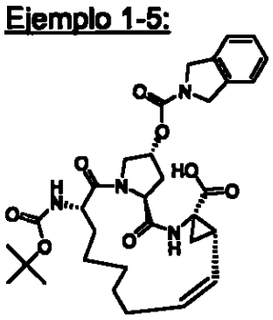
Ejemplo 1-4:



Compuesto AR00226825

[0918] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolina-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00226825) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 2,3,4,9-Tetrahidro-1H-b-carbolina en el Paso 4, MS m/e 564,2 (M^++1-100).

Ejemplo 1-5:

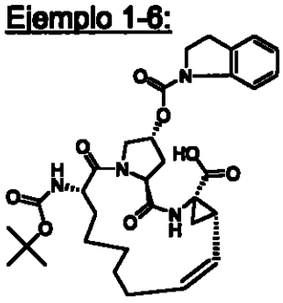


Compuesto AR00291871

[0919] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-

diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00291871) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 2,3-Dihidro-1H-isoindol en el Paso 4. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,21-1,44 (m, 8H), 1,32 (s, 9H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 1H), 4,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,61-4,77 (m, 5H), 5,18 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 5,58-5,66 (m, 1H), 7,11-7,30 (m, 4H). MS m/e 611,0 (M^++1).

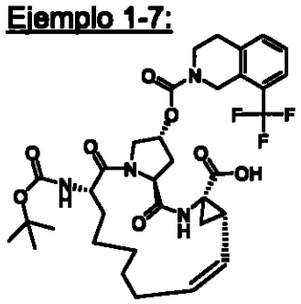
Ejemplo 1-6:



Compuesto AR00291875

[0920] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(2,3-dihidro-indol-1-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00291875) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 2,3-Dihidro-1H-indol en el Paso 4. MS m/e 610,9 (M^++1).

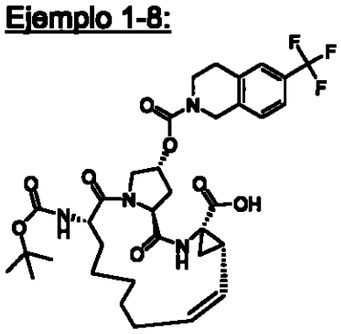
Ejemplo 1-7:



Compuesto AR00294382

[0921] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00294382) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 8-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. MS m/e 693,0 (M^+)

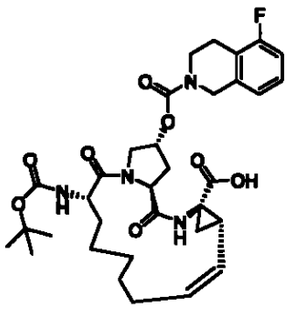
Ejemplo 1-8:



Compuesto AR00294383

[0922] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00294383) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 6-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46-7,38 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 2H), 4,78-4,60 (m, 3H), 4,40 (s, 1H), 4,16-4,00 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,72-2,64 (br s, 1H), 2,40-1,18 (m, 20H). MS: m/e 693,0 (M^+).

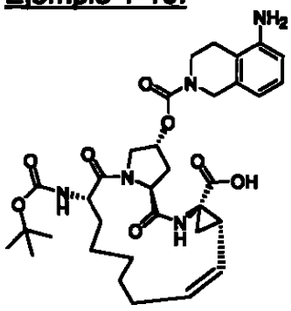
Ejemplo 1-9:



Compuesto AR00294384

[0923] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00294384) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 5-fluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ7,19-7,11 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,91 (t, 2H), 5,62 (q, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,64-4,56 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,48-1,10 (m, 15H). MS: m/e 643,0 (M^+)

Ejemplo 1-10:

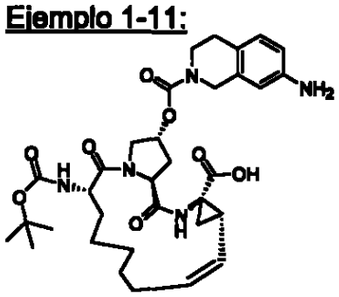


Compuesto AR00301745

[0924] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(5-Amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-

3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00301745) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 5-amino-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS: m/e 640,1 (M^+)

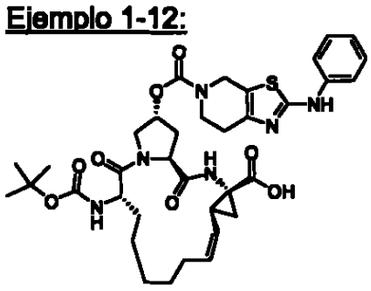
Ejemplo 1-11:



[0925] Compuesto AR00301749

[0926] Se sintetizó ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(7-Amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 4,6]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00301749) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS: m/e 640,1 (M^+), 641,1 (M^++1)

Ejemplo 1-12:

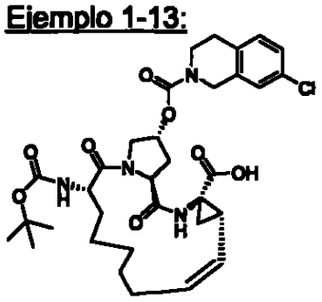


Compuesto AR00304000

[0927] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(2-fenilamino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304000) de acuerdo con el Método B, excepto

que se usó Fenil-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en el Paso 4. MS m/e 721,2 (M-1).

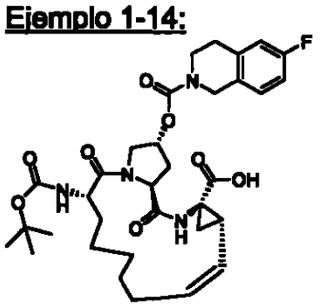
Ejemplo 1-13:



Compuesto AR00304062

[0928] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304062) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. MS m/e 659,0 (M^+), 661,0 (M^++2)

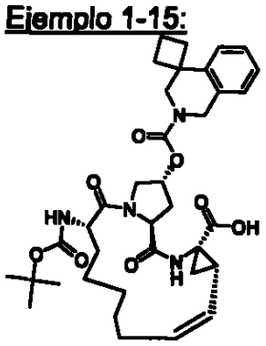
Ejemplo 1-14:



Compuesto AR00304063

[0929] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304063) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. MS m/e 643,0 (M^+), 644,0 (M^++1)

Ejemplo 1-15:

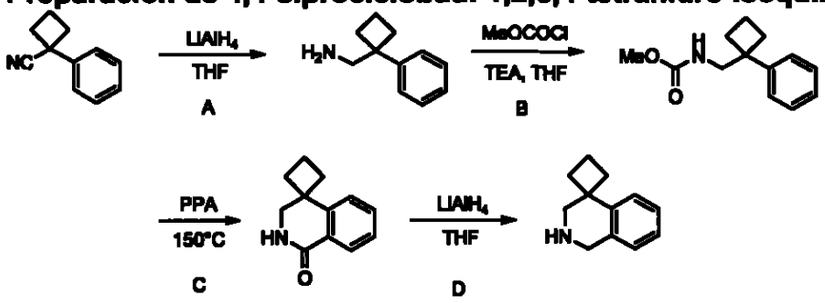


Compuesto AR00304065

[0930] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(4,4-spirociclobutil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304065) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 4,4-siprociclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-acetona) δ7,99 (d, 1H), 7,57-7,66 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,09-7,22 (m, 2H), 5,99 (bs, 1H), 5,56 (dd, 1H), 5,42 (bs, 1H), 5,19-5,30 (m, 1H), 4,52-4,70 (m, 1H), 4,27-4,42 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,63-3,82 (m, 2H), 2,22-2,51 (m, 6H), 1,93-2,20 (m, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,16-1,50 (m, 19H). MS m/z 665,1 (M^++1)

Ejemplo 1-15a:

Preparación de 4,4-siprociclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina:



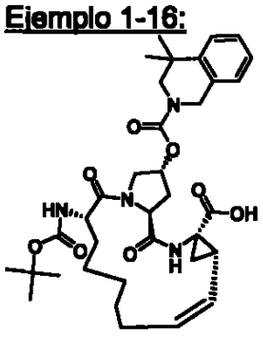
[0931] A: A una solución de 1-fenil-1-ciclopropano carbonitrilo (2,00 g, 12,7 mmol) en 100 ml THF se agregó una solución 1,0 M de LiAlH (19,1 ml, 19,1 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, luego se enfrió lentamente a 0°C con 10 ml H2O y luego con 10 ml 1,0N NaOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se filtró, y el THF se eliminó por evaporación rotativa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se lavó con H2O y salmuera, se secó sobre Na2SO4, y se concentró para dar 0,70 g (34%) de un aceite límpido que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0932] B: A una solución de C-(1-Fenil-ciclobutil)-metilamina (0,70 g, 4,34 mmol) y TEA (0,67 ml, 4,78 mmol) en 40 ml THF a 0°C se agregó cloroformato de metilo por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El día siguiente se agregaron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó y se lavó con 1N HCl y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se concentró en un aceite, y se uso directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0933] C: Una mezcla de metil éster de ácido (1-Fenil-ciclobutilmetil)-carbamico (0.95 g, 4.34 mmol) y PPA (20ml) se agregaron a una baño de arena precalentado a 150°C. Después de 30 minutes la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de enfriar, se agregó agua por goteo y la solución se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na2SO4, y se concentró en un aceite límpido que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0934] D: A una solución de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,406 g, 2,17 mmol) en 20 ml THF a 0°C se agregó una solución de 1,0 M de LiAlH (3,26 ml, 3,26 mmol) por goteo. La reacción se dejó tomar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas, luego se enfrió lentamente a 0°C con 5 ml H2O y luego con 5 ml 1,0N NaOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se filtró, y el THF se eliminó por evaporación rotativa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se lavó con H2O y salmuera, se secó sobre Na2SO4, y se concentró para dar 0.21 g (56%) de un aceite límpido que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 1-16:



Compuesto AR00304066

[0935] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304066) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-acetona) δ7,98 (d, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,09-7,24 (m, 3H), 5,99 (bs, 1H), 5,57 (dd, 1H), 5,37-5,46 (bs, 1H), 5,24 (dd, 1H), 4,55-4,69 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 2,28-2,50 (m, 4H),

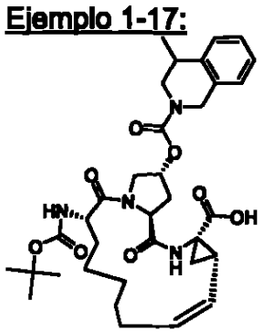
1,98-2,09 (2H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,52-1,65 (m, 3H), 1,16-1,51 (m, 22H). MS m/z 653,0 (M^++1)

Ejemplo 1-16a:



[0936] 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó siguiendo los experimentos de los pasos A a D en el Ejemplo 1-15a, 2-Metil-2-fenil-propionitrilo (preparado de acuerdo con Caron, S.; Vazquez, E.; Wojcik, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 712-713) se convirtió en el compuesto del título.

Ejemplo 1-17:



Compuesto AR00304067

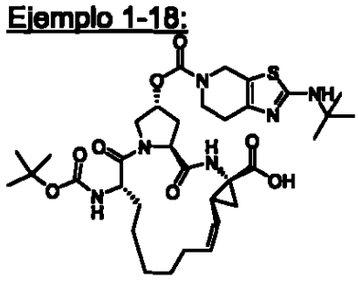
[0937] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(4-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304067) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-acetona) δ7,93-8,03 (m, 1H), 7,04-7,28 (m, 4H), 6,02 (bs, 1H), 5,56 (dd, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,23 (dd, 1H), 4,66-4,85 (m, 1H), 4,54-4,64 (m, 1H), 4,34-4,54 (m, 1H), 4,17-4,34 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,57-3,78 (m, 1H), 3,42-3,57 (m, 1H), 2,26-2,52 (m, 4H), 1,96-2,09 (m, 2,0), 1,77-1,92 (m, 1,0), 1,50-1,64 (m, 3,0), 1,13-1,50 (m, 17h). MS m/z 639,0 (M^++1)

Ejemplo 1-17a:



[0938] Se preparó 4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina a partir de 2-fenil-propilamina de acuerdo con Grunewald, G. L.; Sall, D. J.; Monn, J. A. *J. Med. Chem.* 1988, *31*, 433-444.

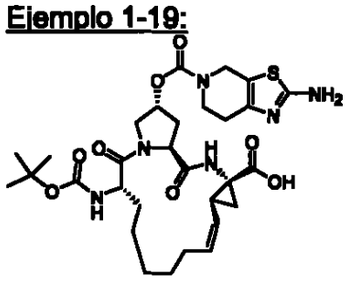
Ejemplo 1-18:



Compuesto AR00304103

[0939] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(2-tert-butilamino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304103) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó tert-Butil-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en el Paso 4, MS m/e 731,2 (M^++1).

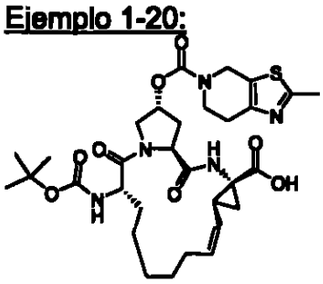
Ejemplo 1-19:



Compuesto AR00304154

[0940] ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(2-Amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304154) se sintetizó de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 4,5,6,7-Tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamina en el Paso 4. MS m/e 675,1 (M^++1).

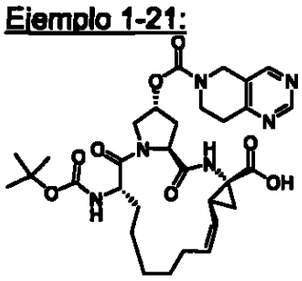
Ejemplo 1-20:



Compuesto AR00304158

[0941] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(2-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (compuesto AR00304158) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina en el Paso 4. MS m/e 546,2 (M^++1-100).

Ejemplo 1-21:

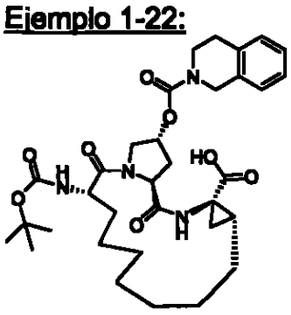


Compuesto AR00304183

[0942] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboniloxi)-

2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304183) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina en el Paso 4, MS m/e 625,2 (M-1).

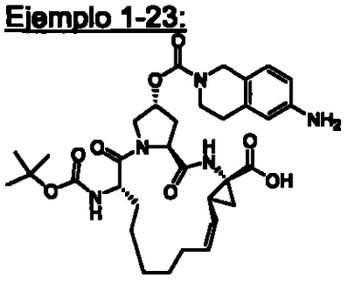
Ejemplo 1-22:



Compuesto AR00312023

[0943] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadecane-4-carboxílico (Compuesto AR00312023) de acuerdo con el Método B, salvo que el producto de metátesis de cierre de anillo 10 del paso 3 se redujo adicionalmente con H_2 / Rh-Al_2O_3 antes el paso de acoplamiento siguiente (WO 0059929, p.p. 76-77). MS m/e 625,3 (M-1).

Ejemplo 1-23:

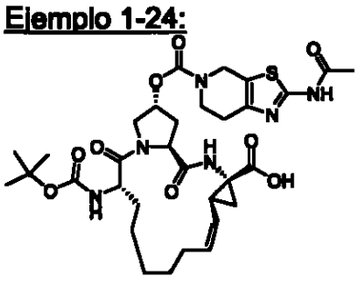


Compuesto AR00314578

[0944] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(6-Amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-

3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00314578) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-6-ilamina en el Paso 4$_A$. MS (POS ESI) m/z 540,2 [precursor, (M$^+$+1)-100 (grupo Boc)].

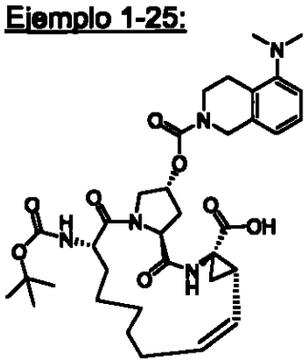
Ejemplo 1-24:



Compuesto AR00314685

[0945] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(2-Acetilamino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00314685) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó N-(4,5,6,7-Tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-acetamida en el Paso 4$_A$. MS m/e 589,2 (M$^+$+1-100).

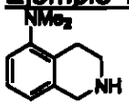
Ejemplo 1-25:



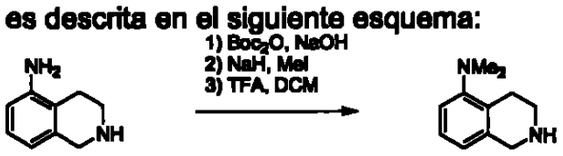
Compuesto AR00315997

[0946] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(5-dimetilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00315997) se sintetizó de acuerdo con el Método B, excepto que se usó Dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amina (Ejemplo 1-25a) en el Paso 4, MS m/e 668,0 (M^+).

Ejemplo 1-25a



[0947] La síntesis de dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amina es descrita en el siguiente esquema:

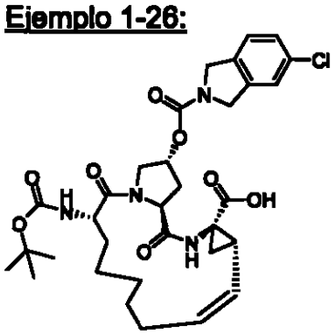


[0948] A una solución de 5-aminotetrahidroisoquinolina (3.68 g, 24.8 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agregó 3 N NaOH (8,27 mL, 24,8 mmol). Después de enfriar a 0°C, $(Boc)_2O$ (5,42 g, 24,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó por goteo y se agito durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron se lavó con sat. ac. de solución $NaHCO_3$, agua, y salmuera, luego se secaron y combinaron. El residuo se purificó con cromatografía de gel de sílice para dar 5,44 g (88%) del producto protegido con Boc como un sólido blanco.

[0949] A una solución del producto del paso anterior descrito anteriormente (0,2 g, 0,81 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaH a 0 °C. Después de 15 minutes, CH_3I se agregó y la agitación continuó durante la

noche a temperatura ambiente. Después de completar la mezcla de reacción se enfrió con agua helada, se extrajo con EtOAc (25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El grupo Boc se eliminó removed con 60% TFA-DCM (2 mL) a 0 °C para dar 110 mg (77.5%) del producto final como un sólido verdoso claro. MS: 177,1 (MH^+).

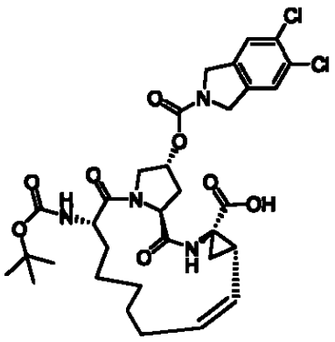
Ejemplo 1-26:



Compuesto AR00315998

[0950] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00315998) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 5-Cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol en el Paso 4. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,24-7,02 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,68-5,51 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,11-4,96 (m, 2H), 4,67-4,44 (m, 5H), 4,29-4,20 (m, 1H),4,20-4,11(m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,86-1,24 (m, 11H), 1,22 (s, 9H). MS: m/e 644,9 (M^+), 646,9 (M^++2)

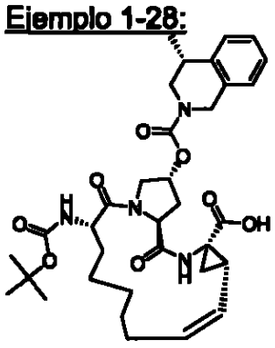
Ejemplo 1-27:



Compuesto AR00315999

[0951] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00315999) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 5,6-Dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol en el Paso 4. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,57-5,50 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,23-5,09 (m, 2H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,64-4,48 (m, 5H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,40-1,12 (m, 15H). MS: m/e 678,9 (M^+), 681 (M^++2)

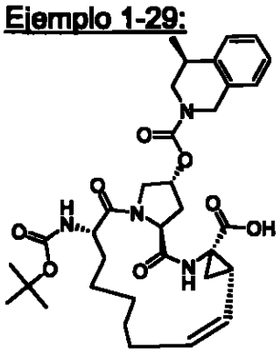
Ejemplo 1-28:



Compuesto AR00320122

[0952] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(4*R*-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320122) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 4*R*-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ7,02-7,24 (m, 3H), 5,59 (dd, 1H), 5,30-5,44 (m, 2H), 4,66-4,81 (m, 1H), 4,14-4,64 (m, 3H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,58-3,81 (m, 1H), 3,44-3,56 (m, 1H), 2,86-3,86 (m, 1H), 2,23-2,58 (m, 4H), 1,87-2,13 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,07-1,51 (m, 19H), 0,80-0,96 (m, 2H). MS m/z 639,0 (M^++1)

Ejemplo 1-29:

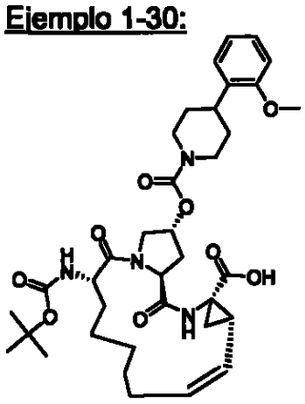


Compuesto AR00320123

[0953] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(4*S*-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320123) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 4*S*-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ7,01-7,23 (m, 3H), 5,58 (dd, 1H), 5,32-5,45 (m, 2H), 4,66-4,82 (m, 1H), 4,12-4,64 (m, 3H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,52-3,74 (m, 1H), 3,43-3,56 (m, 1H), 2,88-3,85 (m, 1H), 2,24-2,60 (m, 4H), 1,87-2,15 (m, 2H), 1,71-1,87 (m,

1H), 1,52-1,70 (m, 3H), 1,07-1,52 (m, 19H), 0,80-0,96 (m, 2H). MS m/z 639,0 (M^++1)

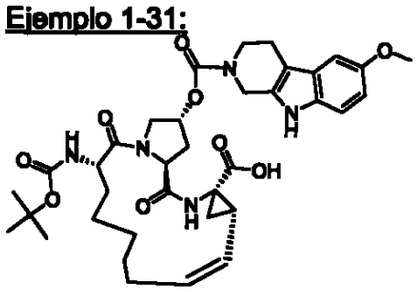
Ejemplo 1-30:



Compuesto AR00320576

[0954] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidina-1-carboniloxi]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,8}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320576) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 4-(2-Metoxi-fenil)-piperidina en el Paso 4, MS m/e 583,3 (M^++1-100).

Ejemplo 1-31:

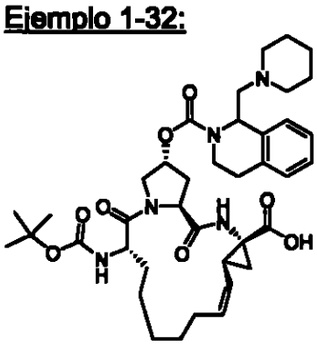


Compuesto AR00320577

[0955] Se sintetizó ácido ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,8}]nonadec-7-en-4-carboxílico

(Compuesto AR00320577) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 6-Metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-b-carbolina en el Paso 4, MS m/e 594,2 (M^++1-100).

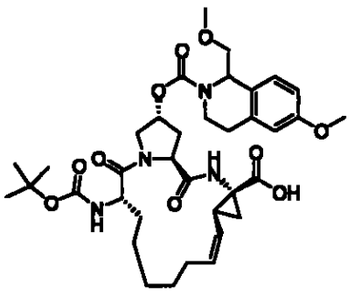
Ejemplo 1-32:



Compuesto AR00301383

[0956] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00301383) de acuerdo con el Método B, excepto que se usó 1-Piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ7,33 – 7,24 (m, 4H), 7,20 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,75 – 5,52 (m, 2H), 5,50 – 5,33 (m, 2H), 4,63 – 4,43 (m, 2H), 4,42 – 4,07 (m, 4H), 3,96 (br s, 1 H), 3,67 – 3,11 (m, 5H), 3,06 – 2,88 (m, 2 H), 2,86 – 2,74 (m, 2 H), 2,56 – 2,35 (m, 3H), 2,23 (q, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,89 – 1,52 (m, 10H), 1,51 – 1,32 (m, 12H); MS (POS APCI) m/z 722,3 (M^++1).

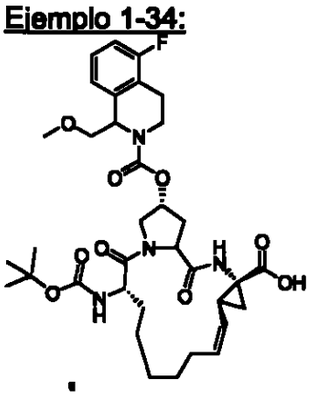
Ejemplo 1-33:



Compuesto AR00333842

[0957] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00333842) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que cloruro de 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS (APCI-): m/z 697,2 (M-1).

Ejemplo 1-34:

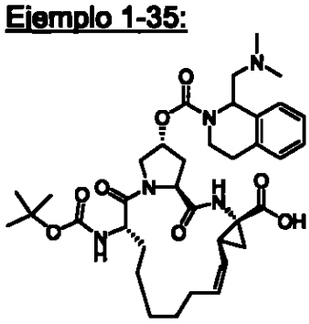


Compuesto AR00365349

[0958] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(5-fluoro-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00365349) según los procedimientos descritos en el

Ejemplo 1-2, salvo que cloruro de 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS (APCI-): m/z 685,3 (M-1).

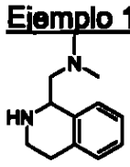
Ejemplo 1-35:



Compuesto AR00333224

[0959] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(1-dimetilaminometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00333224) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-amina (sintetizado de acuerdo con Ejemplo 1-35a) se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS (APCI+): m/z 582,3 (MH^+-Boc).

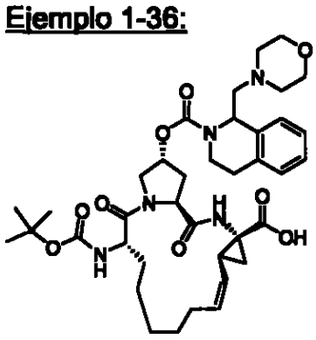
Ejemplo 1-35a:



[0960] Se sintetizó Dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-amina de una manera similar a la mostrada en el Ejemplo 3-76a, salvo que en el Paso 1, fenetilamina se utilizó en reemplazo de 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina, y que en la primer parte del Paso 3, se utilizó dimetil-amina en reemplazo de

metóxido de sodio como nucleófilo. El producto crudo se usó directamente en el paso de acoplamiento siguiente sin purificación adicional.

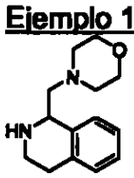
Ejemplo 1-36:



Compuesto AR00333225

[0961] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(1-morfolin-4-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00333225) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que se utilizó 1-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con Ejemplo 1-36a) en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. MS (APCI—): m/z 722,3 (M-1).

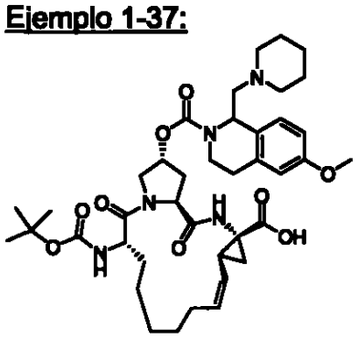
Ejemplo 1-36a:



[0962] Se sintetizó 1-Morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de una manera similar a la mostrada en el Ejemplo 3-76a, salvo que en el Paso 1, fenetilamina se utilizó en reemplazo de 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina, y que en la primera parte del Paso 3, se utilizó morfolino en reemplazo de metóxido de

sodio como nucleófilo. El producto crudo se usó directamente en el paso de acoplamiento siguiente sin purificación adicional.

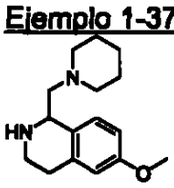
Ejemplo 1-37:



Compuesto AR00333248

[0963] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00333248) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que se utilizó 6-metoxi-1-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con Ejemplo 1-37a) en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. MS (APCI-): m/z 750,4 (M-1).

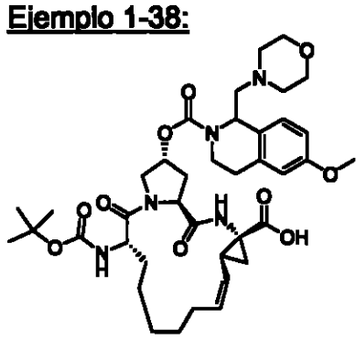
Ejemplo 1-37a:



[0964] Se sintetizó 6-Metoxi-1-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de una manera similar a la mostrada en el Ejemplo 3-76a, salvo que en la primera parte del Paso 3, se utilizó piperidina en reemplazo de

metóxido de sodio como nucleófilo. El producto crudo se usó directamente en el paso de acoplamiento siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 1-38:



Compuesto AR00333276

[0965] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1-morfolin-4-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00333276) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que se utilizó 6-metoxi-1-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con Ejemplo 1-38a) en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. MS (APCI-): m/z 750,3 (M-1).

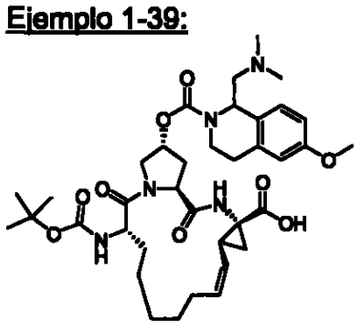
Ejemplo 1-38a:



[0966] Se sintetizó 6-Metoxi-1-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de una manera similar a la mostrada en el Ejemplo 3-76a, salvo que en la primera parte del Paso 3, se utilizó morfolina en reemplazo de

metóxido de sodio como nucleófilo. El producto crudo se usó directamente en el paso de acoplamiento siguiente sin purificación adicional.

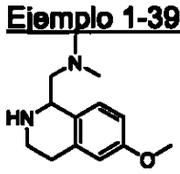
Ejemplo 1-39:



Compuesto AR00333277

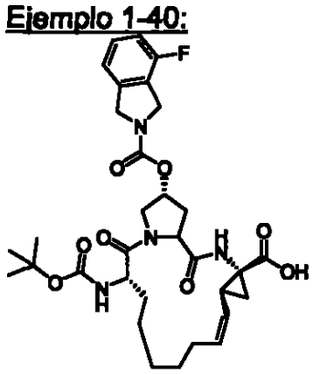
[0967] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(1-dimetilaminometil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00333277) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que se utilizó (6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-dimetil-amina (sintetizado de acuerdo con Ejemplo 1-39a) en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. MS (APCI+): m/z 712,3 (MH^+).

Ejemplo 1-39a:



[0968] Se sintetizó 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-dimetil-amina de una manera similar a la mostrada en el Ejemplo 3-76a, salvo que en la primera parte del Paso 3, dimetilamina se utilizó en reemplazo de metóxido de sodio como nucleófilo. El producto crudo se usó directamente en el paso de acoplamiento siguiente sin purificación adicional.

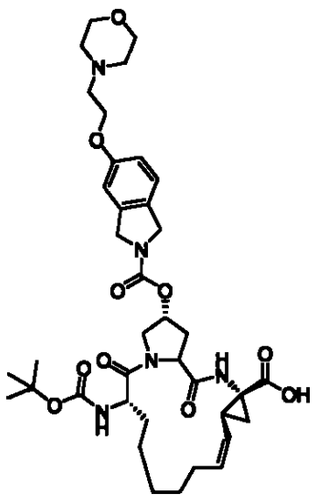
Ejemplo 1-40:



Compuesto AR00365369

[0969] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00365369) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que se utilizó 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 3-55a) en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ12,21 (br s, 1 H), 8,66 (br s, 1 H), 7,35 (q, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,11 (q, 2 H), 7,03 (br s, 1 H), 5,51 (q, 1 H), 5,33 – 5,21 (m, 2 H), 4,66 (s, 4 H), 4,22 (q, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 3,99 – 3,89 (m, 1 H), 3,73 – 3,64 (m, 1 H), 2,65 – 2,55 (m, 1 H), 2,28 – 2,08 (m, 3 H), 1,77 – 1,61 (m, 2 H), 1,54 – 1,42 (m, 1 H), 1,42 – 1,03 (m, 16 H); MS (APCI-): m/z 627,3 (M-1).

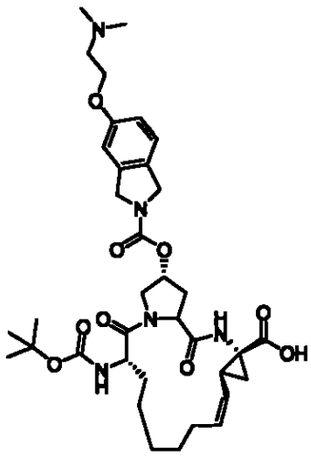
Ejemplo 1-41



Compuesto AR00371946

[0970] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]oxi]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00371946) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que 5-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688. Para la amina introducida protegida por N-Boc: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ7,13 (dd, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 2H), 4,61 (t, 4H), 4,10 (t, 2H), 3,73 (t, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,61 – 2,54 (m, 4H), 1,51 (s, 9H); MS (APCI+): m/z 349,1 (M+1)) se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS (APCI+): m/z 640,3 [(M+1)-Boc].

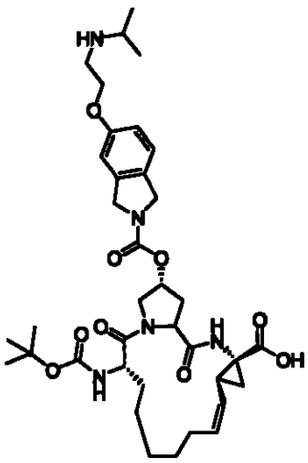
Ejemplo 1-42



Compuesto AR00371947

[0971] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00371947) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que [2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil]-dimetil-amina (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688. Para la amina introducida protegida por N-Boc: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (dd, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 4,61 (t, 4H), 4,04 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,50 (s, 9H); MS (APCI+): m/z 307,1 (M+1)) se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS (APCI+): m/z 698.2 (M+1).

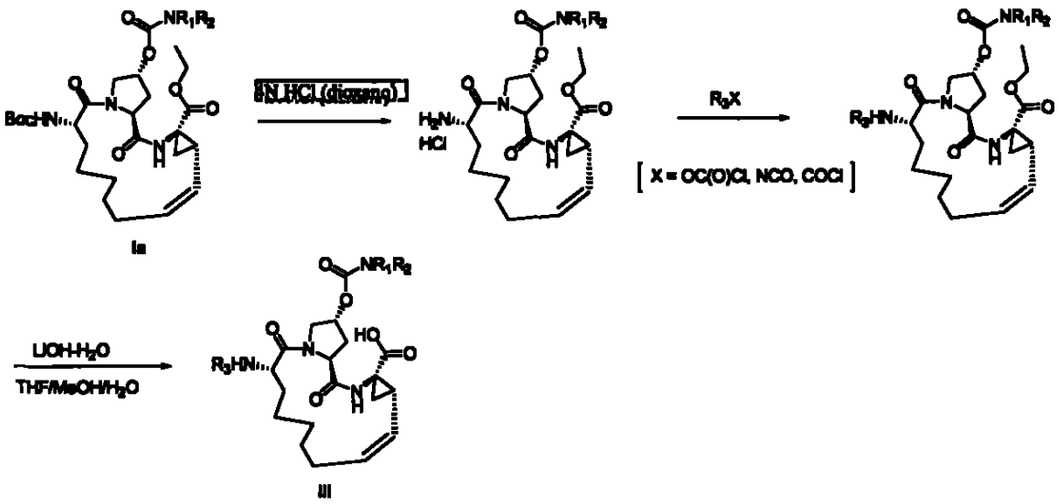
Ejemplo 1-43



Compuesto AR00371948

[0972] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00371948) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, salvo que [2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil]-isopropil-amina (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688. Para la amina introducida protegida por N-Boc: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ7,13 (dd, 1H), 6,86 – 6,75 (m, 2H), 4,62 (t, 4H), 4,06 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,88 (septuplete, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,10 (d, 6H); MS (APCI+): m/z 321,2 (M+1)) se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4, MS (APCI-): m/z 710,3 (M-1).

Preparación de Compuestos con la estructura general III

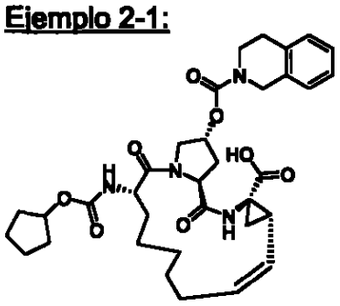


Ia

III

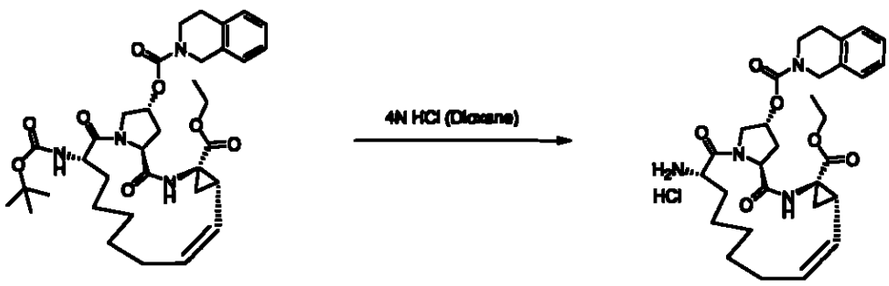
[973] Se prepararon los compuestos con la estructura general II de acuerdo con el esquema general descrito. Primero de removió un compuesto con estructura Ia de su grupo protector Boc, seguido por el ataque nucleofílico del amino grupo en un electrófilo, para formar un carbamato, amida, o urea.

Ejemplo 2-1:



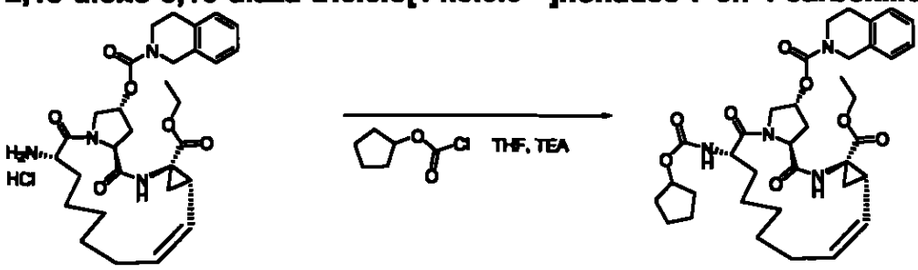
Compuesto AR00247310

Paso 1: Preparación de etil éster de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-Amino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico.



[0974] Se disolvió el material inicial N-Boc protegido (102 mg, 0,16 mmol) en 6 mL HCl 4N (dioxano), y se dejó a temperatura ambiente durante 90 min. HPLC exhibió la remoción completa del grupo protector BOC. Luego la mezcla de reacción se concentró, se tomó en acetonitrilo y se concentró nuevamente dos veces. El polvo espumoso marronáceo claro resultante se llevó al próximo paso.

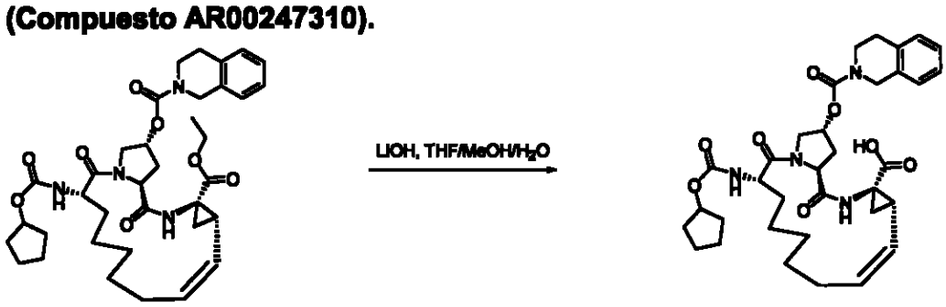
Paso 2: Preparación de etil éster de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-Ciclopentiloxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico.



[0975] A una solución de ciclopentanol (42 mg, 0,48 mmol) en THF (16 mL), se agregó por goteo una solución de tolueno de fosfógeno (0,42 mL, 1,9 M, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para formar el reactivo de cloroformato de ciclopentilo. Luego la reacción de concentró a aproximadamente la mitad del volumen. Se diluyó con DCM al volumen original, y se concentró nuevamente a la mitad del volumen, de manera de remover completamente el exceso de fofógeno. Esta solución de

cloroformato de ciclopentilo de diluyó adicionalmente con THF (16 mL), enfriada a 0 °C, y se agregó al residuo sólido (0,16 mmol) del Paso 1 anterior a 0 °C. Luego se agregó TEA (0,11 mL, 0,81 mmol) a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se completó por HPLC. Se concentró, se tomó en EtOAc (15 mL), y luego se lavó con agua, sat. de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera (10 mL cada uno), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo de aceite espeso amarillento crudo por cromatografía flash en Biotage 40S (eluyente = hexanos/EtOAc 1:1), dando el producto deseado como un polvo espumoso quebradizo blanco (65,2 mg, 63 %). MS (MH^+ 665,2)

Paso 3: Preparación de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-Ciclopentiloxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00247310).

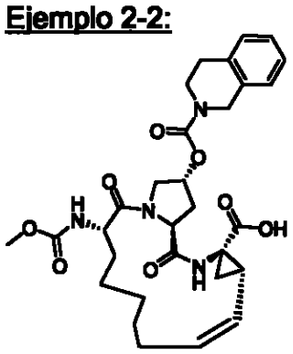


[0976] Seguido por los mismos procedimientos de hidrólisis del Paso 5 de Ejemplo 1-1.

[0977] Los siguientes ejemplos también se prepararon siguiendo los mismos procedimientos mencionados anteriormente en el Ejemplo 2-1, con, ya sea, sustituyendo el cloroformato de ciclopentilo por otros electrófilos, y/o

sustituyendo la P2-tetrahidroisoquinolina por otras inserciones de amina como se ilustra en el Paso 4 de Método B en el Ejemplo 1-2.

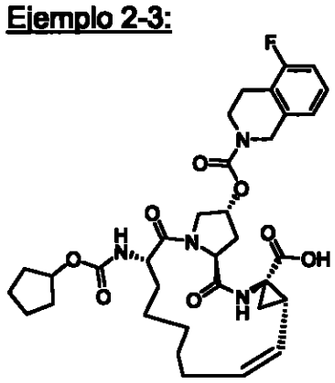
Ejemplo 2-2:



Compuesto AR00294376

[0978] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-metoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00294376) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, salvo que cloroformato de metilo se usó en el Paso 2.

Ejemplo 2-3:

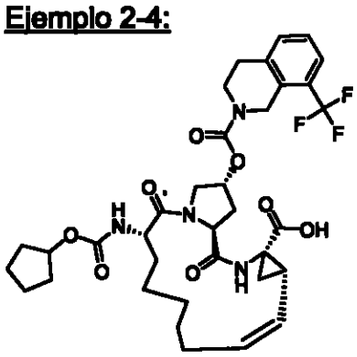


Compuesto AR00304074

[0979] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-Ciclopentiloxicarbonilamino-18-(5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-

carboxílico (Compuesto AR00304074) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2. MS m/e 583,2 (M^++1).

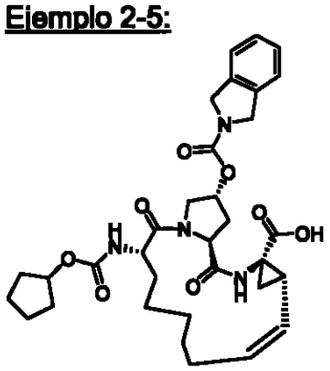
Ejemplo 2-4:



Compuesto AR00304075

[0980] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-Ciclopentiloxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304075) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2. MS m/e 705,1 (M^++1).

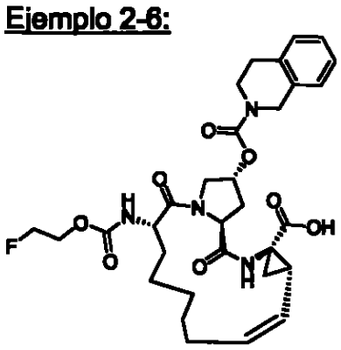
Ejemplo 2-5:



Compuesto AR00304076

[0981] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-Ciclopentiloxicarbonilamino-18-(1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304076) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 2,3-Dihidro-1H-isoindol se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2. MS m/e 623,2 (M^++1).

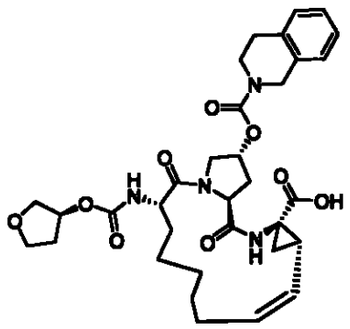
Ejemplo 2-6:



Compuesto AR00304125

[0982] Example1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304125) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, salvo que 2-fluoroetanol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de ciclopentanol. MS m/e 615,1 (M^++1).

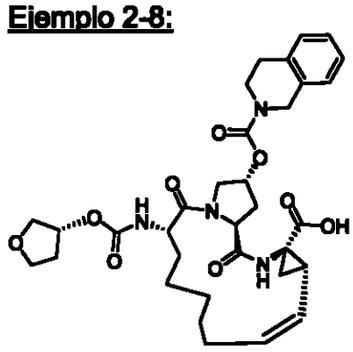
Ejemplo 2-7:



Compuesto AR00304126

[0983] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*S*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico ácido (Compuesto AR00304126) se sintetizó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, salvo que tetrahidro-furan-3*S*-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de ciclopentanol. MS m/e 639,2 (M^++1).

Ejemplo 2-8:

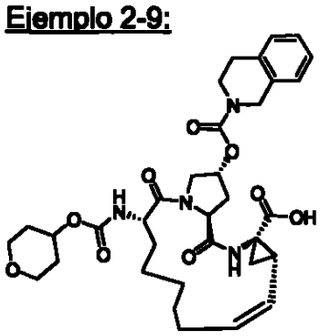


Compuesto AR00304127

[0984] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*R*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304127) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-

1, salvo que tetrahidro-furan-3*R*-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de ciclopentanol. MS m/e 639,2 (M^++1).

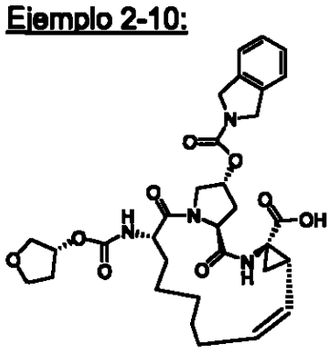
Ejemplo 2-9:



Compuesto AR00320002

[0985] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320002) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, salvo que tetrahidro-piran-4-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de ciclopentanol. MS m/e 653,2 (M^++1).

Ejemplo 2-10:

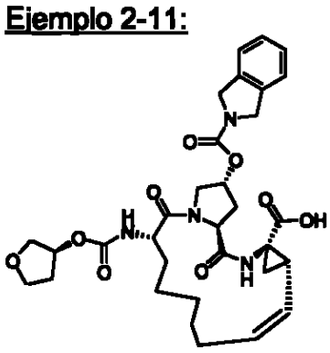


Compuesto AR00320074

[0986] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(1,3-Dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*R*-iloxicarbonilamino)-

3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320074) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 2,3-Dihidro-1H-isoindol se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2, y salvo que tetrahidro-furan-3*R*-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de Ejemplo 2-1 de ciclopentanol. MS m/e 625,2 (M^++1).

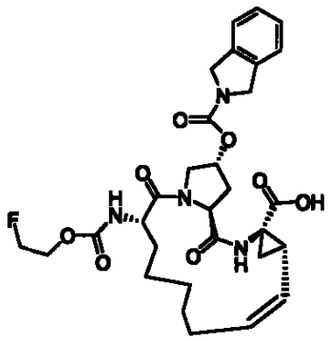
Ejemplo 2-11:



Compuesto AR00320075

[0987] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(1,3-Dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*S*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320075) se sintetizó según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 2,3-Dihidro-1H-isoindol se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2, y salvo que tetrahidro-furan-3*S*-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de Ejemplo 2-1 de ciclopentanol. MS m/e 625,2 (M^++1).

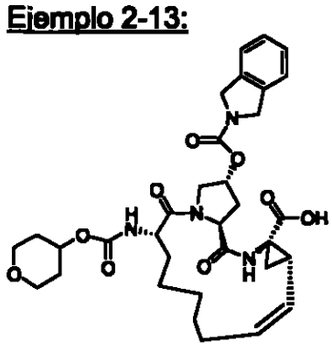
Ejemplo 2-12:



Compuesto AR00320076

[0988] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(1,3-Dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*S*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320076) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 2,3-Dihidro-1H-isoindol se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2, y salvo que 2-fluoroethanol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de Ejemplo 2-1 de ciclopentanol. MS m/e 601,1 (M^++1).

Ejemplo 2-13:

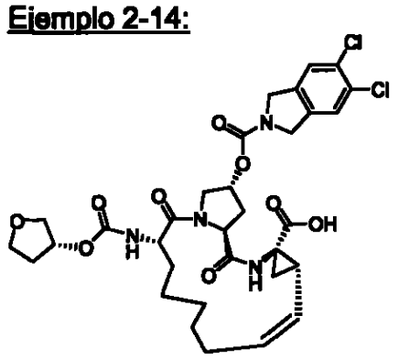


Compuesto AR00320077

[0989] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(1,3-Dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320077) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo

que 2,3-Dihidro-1H-isoindol se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2, y salvo que tetrahidro-piran-4-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de Ejemplo 2-1 de ciclopentanol. MS m/e 601,1 (M^++1).

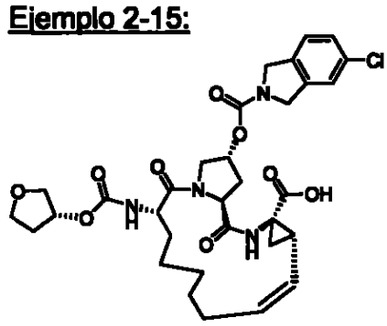
Ejemplo 2-14:



Compuesto AR00320445

[0990] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(5,6-Dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*R*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,8}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320445) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2, y salvo que tetrahidro-furan-3*R*-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de Ejemplo 2-1 de ciclopentanol. MS: m/e 693,0 (M^+), 695,1 (M^++2).

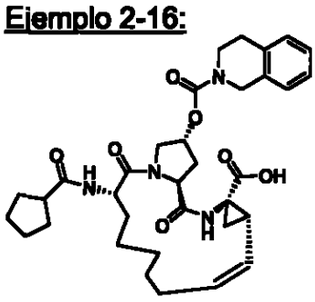
Ejemplo 2-15:



Compuesto AR00320448

[0991] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*R*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320448) según los procedimientos descritos en Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que 5-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se usó en el Paso 4 de Ejemplo 1-2, y salvo que tetrahidro-furan-3*R*-ol se usó para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 de Ejemplo 2-1 de ciclopentanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ7,38 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (br s, 1H), 5,56-5,50 (q, 1H), 5,42-5,38 (t, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,80-4,48 (m, 6H), 4,44 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,50 (t, 1H), 2,55-2,36 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 9H). MS: m/e 659,1 (M^+), 661,1 (M^++2)

Ejemplo 2-16:



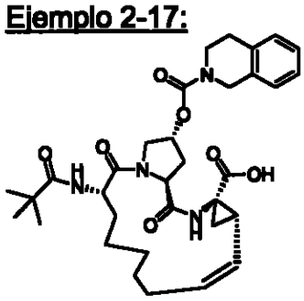
AR00248689

[0992] Síntesis de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(Ciclopentanecarbonil-amino)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR248689)

[0993] Se cargo primero ácido ciclopentilo carboxílico en resina PS-TFP (adquirida de Argonaut Technologies) para formar un éster activo. Se

hincho el éster activado en resina (26 mg, 1,16 mmol/g, 0,03 mmol) en primero en 0,5 mL de cloroformo, seguido por adición de resina de carbonato MP (adquirida de Argonaut Technologies, 300 mg, 2,5 mmol/g, 0,75 mmol). A esta resina luego se agregó 0,5 M de solución de cloroformo del material macrocíclico (15 mg, 0,02 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se completó por HPLC después de 16h. Luego se filtró y se concentró, dando un producto N-acilatado. Luego se hidrlizó siguiendo los mismos procedimientos de hidrólisis como en el Paso 5 de Ejemplo 1-1, dando el producto deseado AR248689 como a sólido blanco (12,5 mg, 88 %). MS (APCI+): m/z 621,3 (MH^+).

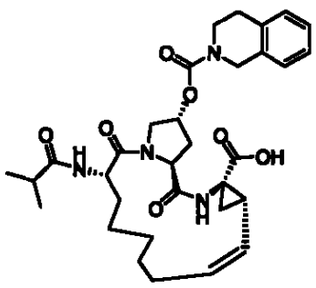
Ejemplo 2-17:



Compuesto AR00248687

[0994] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-(2,2-dimetil-propionilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00248687) siguiendo el mismo procedimiento al descrito en el Ejemplo 2-16, salvo que ácido tert-butilo carboxílico se cargó primero en resina PS-TFP. MS (APCI+): m/z 609,3 (MH^+).

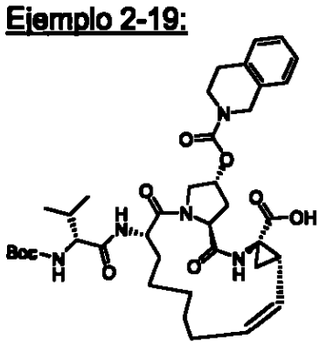
Ejemplo 2-18:



Compuesto AR00248688

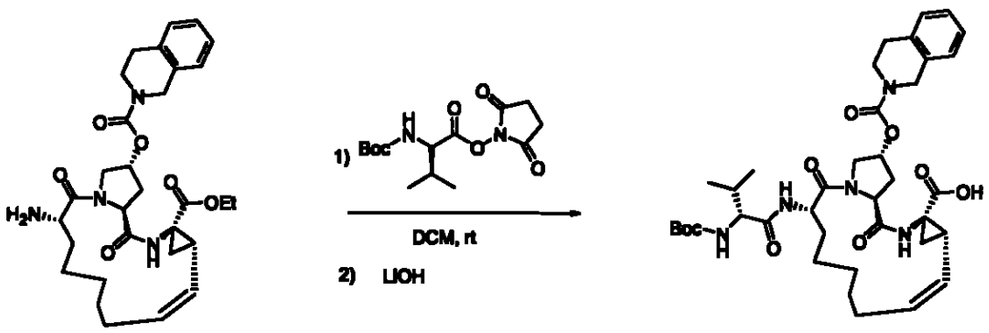
[0995] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-isobutirilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00248688) siguiendo el mismo procedimiento al descrito en el Ejemplo en el Ejemplo 2-16, salvo que primero se cargó ácido isopropilo carboxílico en resina PS-TFP. MS (APCI+): m/z 595,3 (MH^+).

Ejemplo 2-19:



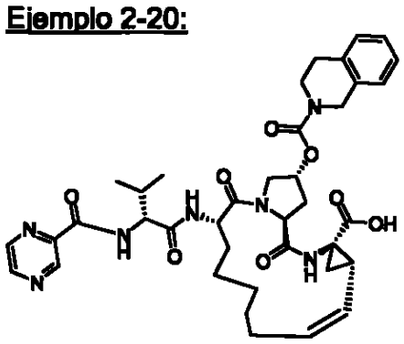
Compuesto AR00298989

Síntesis de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(2-tert-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR298989)



[0996] Se agitaron juntos etil éster de ácido 14-Amino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.04,6]nonadec-7-en-4-carboxílico de (120 mg, 217 umol) y éster de N-α-*t*-Boc-L-valina N-hidroxisuccinamida (96 mg, 300 umol) en 1,1 mL diclorometano durante 14 horas. Se eliminó el solvente al vacío y se agregaron 1 mL de agua y de acetato de etilo. Se separaron las fases y la capa acuosa se lavó dos veces con 500 uL de acetato de etilo. Se secaron los orgánicos combinados MgSO4 y se removieron los solventes al vacío para proveer el compuesto deseado como un sólido blanco (132 mg, 81%). MS *m/z* 752,2 (MH+).

Ejemplo 2-20:

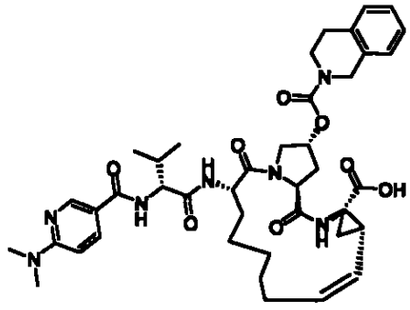


Compuesto AR00301338

[0997] Se sintetizó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-[3-metil-2-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-

butirilamino}-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00301338) siguiendo el mismo procedimiento al descrito en el Ejemplo 2-19, salvo que se utilizó 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-metil-2-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-butírico en reemplazo de N-α-*t*-Boc-L-valina N-hidroxisuccinamida, MS m/e 730,3 (M^++1).

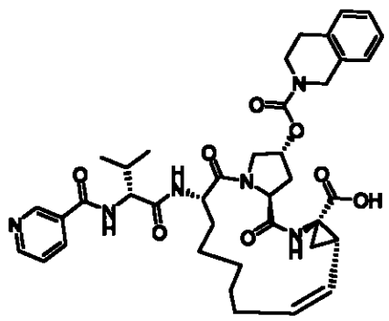
Ejemplo 2-21:



Compuesto AR00304072

[0998] Se sintetizó ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-{2-[(6-dimetilamino-piridin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butirilamino}-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304072) siguiendo los mismos procedimientos que los descritos en el Ejemplo 2-19, salvo que se utilizó el 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido 2-[(6-Dimetilamino-piridin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico en reemplazo de N-hidroxisuccinamida éster de N-α-*t*-Boc-L-valina. ^{1}H RMN (CD_3OD, 500 MHz): δ 8,69 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,37-8,39 (m, 1 H), 8,14-8,21 (m, 2 H), 7,07-7,18 (m, 5 H), 5,63 (q, 1 H), 5,36-5,42 (m, 2 H), 4,49-4,56 (m, 3 H), 4,42-4,45 (m, 1 H), 4,31-4,32 (m, 1 H), 3,92-3,95 (m, 1 H), 3,65-3,72 (m, 2 H), 2,85-2,91 (m, 2 H), 2,33-2,55 (m, 4 H), 1,93-2,03 (m, 3 H), 1,61-1,68 (m, 3 H), 1,27-1,52 (m, 12 H), 0,86-0,96 (m, 8 H). MS m/e 770,4 (M-1).

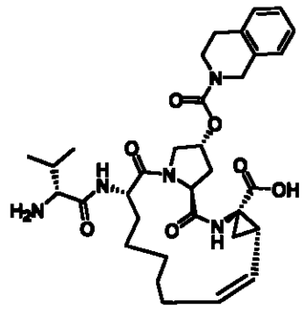
Ejemplo 2-22:



Compuesto AR00304073

[0999] Se sintetizó el ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-14-{3-metil-2-[(piridin-3-carbonil)-amino]-butirilamino}-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304073) siguiendo los mismos procedimientos que los descritos en el Ejemplo 2-19, salvo que se utilizó 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido 3-Metil-2-[(piridin-3-carbonil)-amino]-butírico en reemplazo de N-hidroxisuccinamida éster de N-α-*t*-Boc-L-valina. MS m/e 729,2 (M^++1).

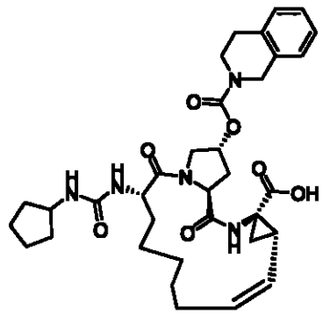
Ejemplo 2-23:



Compuesto AR00298990

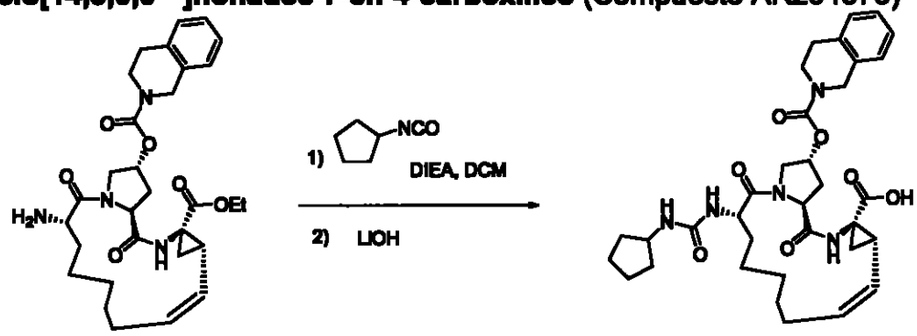
[1000] Se preparó el ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(2-Amino-3-metil-butirilamino)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto 298990) siguiendo los mismos procedimientos que en el Paso 1 del Ejemplo 2-1, MS m/e 624,2 (M^++1).

Ejemplo 2-24:



Compuesto AR00294378

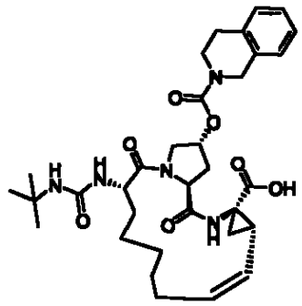
Síntesis del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-Ciclopentil-ureido)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR294378)



[1001] Se recogieron sal clorhidrato del éster etílico del ácido 14-Amino-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-4-carboxílico (49 mg, 74 umol), diisopropiletilamina (29 mg, 222 umol), y isocianato de ciclopentilo (25 mg, 222 umol) en 375 uL de diclorometano y se agitó a 19 C durante 1 hora. La reacción se cargó directamente en una columna flash C18 y se eluyó con agua/acetonitrilo (10 a 100 %) conteniendo 0,1% de TFA para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (42 mg, 77%). MS *m/z* 732,2 (MH+).

Ejemplo 2-25:

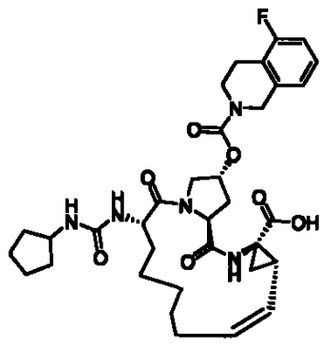
514



Compuesto AR00294377

[1002] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-tert-Butil-ureido)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00294377) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se utilizó el isocianato de tert-butilo en reemplazo del isocianato de ciclopentilo en los procedimientos del Ejemplo 2-24. MS m/e 624,1 (M^++1).

Ejemplo 2-26:

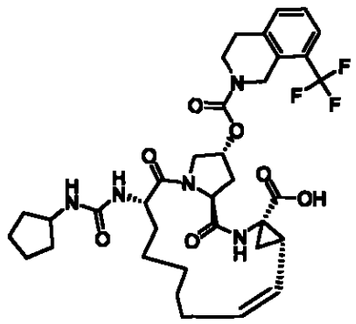


Compuesto AR00304077

[1003] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-Ciclopentil-ureido)-18-(5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304077) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se

utilizó 5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS m/e 654,2 (M^++1).

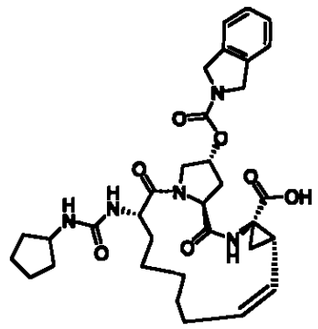
Ejemplo 2-27:



Compuesto AR00304078

[1004] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-Ciclopentil-ureido)-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304078) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se utilizó 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS m/e 704,1 (M^++1).

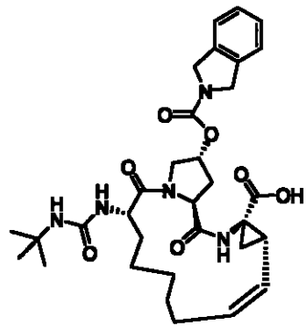
Ejemplo 2-28:



Compuesto AR00304079

[1005] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-Ciclopentil-ureido)-18-(1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304079) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS m/e 622,2 (M^++1).

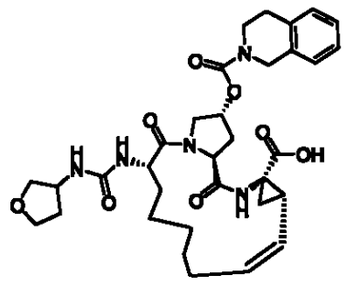
Ejemplo 2-29:



Compuesto AR00320078

[1006] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-tert-Butil-ureido)-18-(1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320078) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y que se utilizó isocianato de tert-butilo en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en los procedimientos del Ejemplo 2-24. MS m/e 610,1 (M^++1).

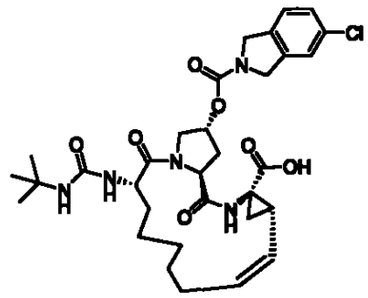
Ejemplo 2-30:



Compuesto AR00320221

[1007] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-[3-(tetrahidro-furan-3-il)-ureido]-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320221) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se utilizó 3-isocianato-tetrahidro-furan en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en los procedimientos del Ejemplo 2-24. MS m/e 638,2 (M^++1).

Ejemplo 2-31:

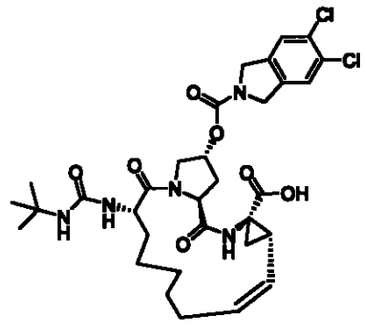


Compuesto AR00320449

[1008] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-tert-Butil-ureido)-18-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320449) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se utilizó 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y que se utilizó isocianato de tert-butilo en

reemplazo, de isocianato de ciclopentilo en los procedimientos del Ejemplo 2-24. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,34 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,51 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,73-4,60 (m, 3H), 4,53 (t, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,98 (dd, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 3H), 1,48-1,20 (m, 8H), 1,18 (s, 9H). MS: m/e 644,0 (M^+), 645,9 (M^++2)

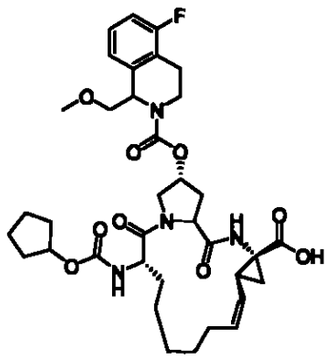
Ejemplo 2-32:



Compuesto AR00320450

[1009] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-(3-tert-Butil-ureido)-18-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00320450) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, salvo que se utilizó 5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y que se utilizó isocianato de tert-butilo en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en los procedimientos del Ejemplo 2-24. ^{1}H RMN (500 MHz,CD_3OD): δ 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,56 (q, 1H), 5,42-5,38 (m, 2H), 4,72-4,61 (m, 4H), 4,55 (t, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,92 (dd, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 3H), 1,50-1,22 (m, 8H), 1,18 (s, 9H). MS: m/e 678,0 (M^+), 680,0 (M^++2).

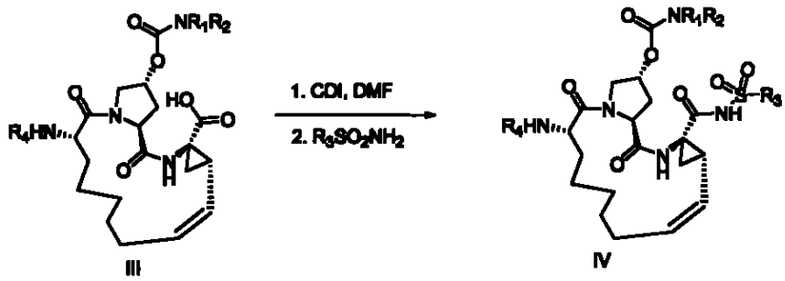
Ejemplo 2-33



Compuesto AR00365381

[1010] Se sintetizó el ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-Ciclopentiloxicarbonilamino-18-(5-fluoro-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00365381) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, salvo que se utilizó cloruro de 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio en reemplazo de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2. MS (APCI-): m/z 697,4 (M-1).

Preparación de Compuestos con la estructura general IV

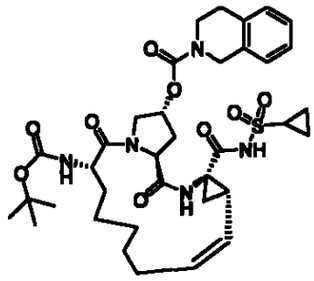


III IV

[1011] Compuestos con la estructura general IV se prepararon de acuerdo con el esquema mostrado más arriba (1, Khan et al, Bioorg. & Med.

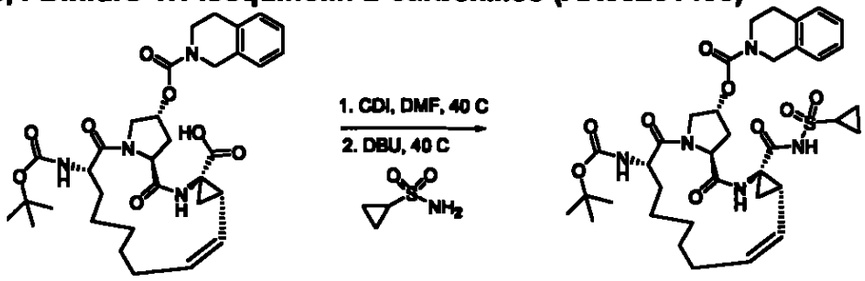
Chem. Lett., 1997, 7 (23), 3017-3022, 2, International Application PCT/US02/39926, WO 03/053349).

Ejemplo 3-1:



Compuesto AR00261408

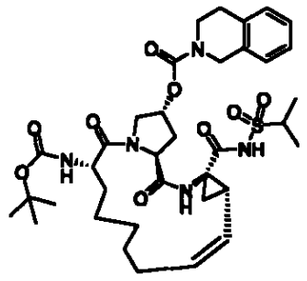
Síntesis de 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (AR00261408)



[1012] Se disolvió el compuesto número 101 de ácido macrocíclico (7 mg, 0,011 mmol) en 0,1 mL DMF, seguido por la adición de CDI (1,8 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 40 C durante 1 hora. Luego se agregó a la reacción ciclopropilsulfonamida (2,0 mg, 0,017 mmol), seguido por DBU (1,7 mg, 0,011 mmol). La reacción se agitó a 40 C durante la noche. Después de 14h, el LCMS mostró la reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre 2 mL EA y 2 mL 5 % HCl (ac). La capa orgánica se lavó con agua, bicarb (2 mL ea), luego se secó (Na_2SO_4). El

producto crudo se evaporó instantáneamente en Biotage 12M (eluyente = DCM:MeOH 20:1), para dar AR00261408 (4,2 mg, 52 %) ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0,80-2,10 (m, 25H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,37-2,59 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,45-4,70 (m, 5H), 4,95-5,05 (m, 2H), 5,30-5,48 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,0-7,23 (m, 4H). MS m/e 728,0 (M^++H).

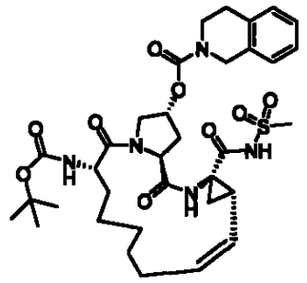
Ejemplo 3-2:



Compuesto AR00261407

[1013] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(propan-2-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00261407) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, salvo que se utilizó isopropilo sulfonamida en reemplazo de ciclopropilo sulfonamida en el paso de acoplamiento. MS m/e 728,4 (M-1).

Ejemplo 3-3:

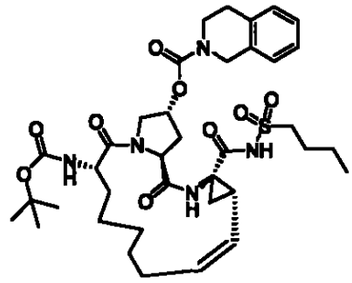


Compuesto AR00254906

522

[1014] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-metansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00254906) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, salvo que se utilizó metil sulfonamida en reemplazo de ciclopropil sulfonamida en el paso de acoplamiento. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1,20-1,52 (m, 16H), 1,54-1,98 (m, 5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,47-2,59 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 2H), 4,47-4,69 (m, 4H), 4,90-5,10 (m, 2H), 5,47 (brs, 1H), 5,74 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,03-7,23 (m, 4H). MS m/e 701,9 (M^+), 602,2 (progenitor, MH^+-Grupo Boc).

Ejemplo 3-4:

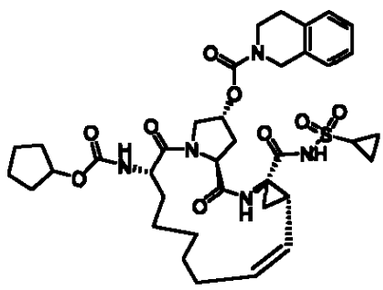


Compuesto AR00261409

[1015] Se sintetizó 4-(butan-1-sulfonilaminocarbonil)-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ácido (Compuesto AR00261409) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, salvo que se utilizó n-butil sulfonamida en reemplazo de ciclopropil sulfonamida en el paso de acoplamiento. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0,80-1,03 (m, 7H), 1,20-2,10 (m, 22H), 2,20-2,60 (m, 4H), 2,84 (m,

1H), 3,20 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,50-4,65 (m, 4H), 4,95-5,05 (m, 1H), 5,30-5,39 (m, 1H), 5,44-5,49 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,0-7,23 (m, 4H). MS m/e 743,3 (M^+, APCI-).

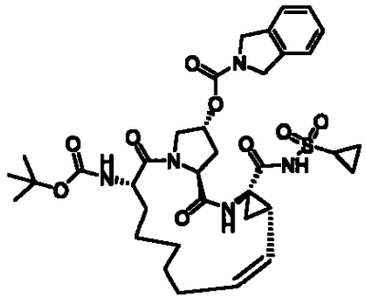
Ejemplo 3-5:



Compuesto AR00282131

[1016] Se sintetizó 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$] nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00282131) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 2-1 y 3-1, MS m/e 738,4 (M-1).

Ejemplo 3-6:

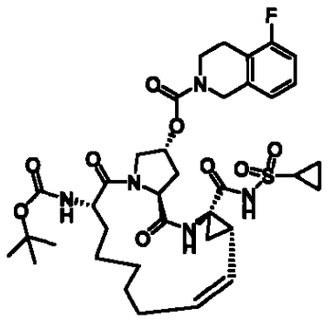


Compuesto AR00294381

[1017] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-

1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00294381) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-5 y 3-1, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0,89-2,08 (m, 25H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,53-4,80 (m, 5H), 4,95-5,04 (m, 2H), 5,47 (brs, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H). MS m/e 712,3 (APCI-, M-H).

Ejemplo 3-7:

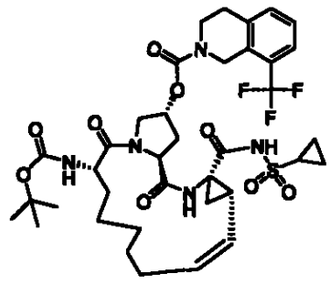


Compuesto AR00298996

[1018] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$] nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00298996) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,05 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,84-6,73 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,54-4,40 (m, 3H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,72-3,51 (m, 2H), 2,92-2,68 (m, 3H), 2,55-2,30 (m, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,00-1,60 (m, 3H), 1,40-0,75 (m, 18H). MS: m/e 746,0 (M^+).

Ejemplo 3-8:

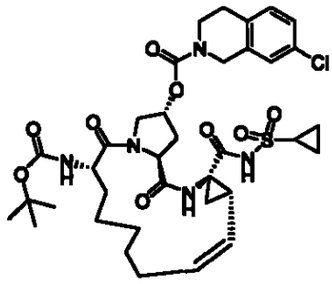
525



Compuesto AR00298997

[1019] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-8-Trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00298997) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,55 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,71-5,61 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,51-2,32 (m, 2H), 1,86-1,56 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 5H), 1,04-0,98 (m, 14H). MS: m/e 795,9 (M^+).

Ejemplo 3-9:



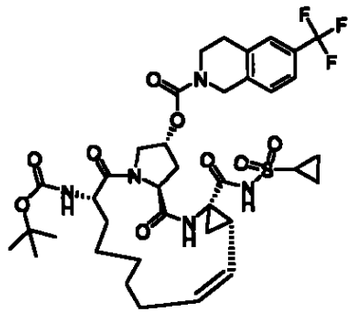
Compuesto AR00301746

V=36.

526

[1020] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00301746) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,10 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,64 (q, 1H), 5,40 (s,1H), 4,92-4,41 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 3H), 4,28-4,12 (m, 2H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 3H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,21-2,12 (q, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,45-1,12 (m, 16H), 1,10-0,98 (m, 2H), 0,90-0,75 (m, 2H). MS m/e 761,9 (M^+)

Ejemplo 3-10:



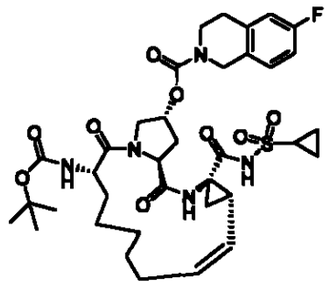
Compuesto AR00301747

[1021] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-6-Trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00301747) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo

537

de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500MHz, CD_3OD): δ 7,44 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,56 (brs, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 3H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,42-2,40 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,74-1,70 (dd, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 12H), 1,50-1,20 (m, 2H), 1,00-0,70 (m, 1H), 0,52-0,34 (m, 1H). MS: m/e 795,9 (M^+)

Ejemplo 3-11:

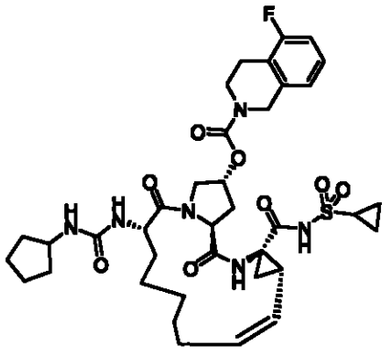


Compuesto AR00301751

[1022] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-6-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00301751) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,21-7,02 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,68 (q, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,78-3,60 (m, 3H), 2,86-2,72 (m, 3H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,56-

1,38 (m, 2H), 1,37-1,24 (m, 14H), 1,13-1,04 (m, 2H), 1,02-0,89 (m, 1H), 0,88-0,82 (m, 1H). MS: m/e 746,0 (M^+). MS m/e 757,2 (M^++1).

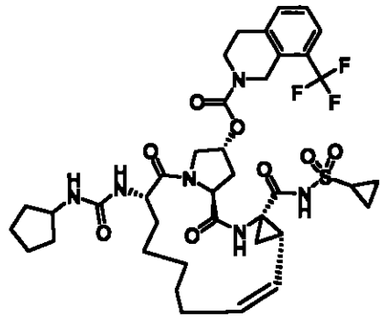
Ejemplo 3-12:



Compuesto AR00304080

[1023] Se sintetizó 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00304080) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2,

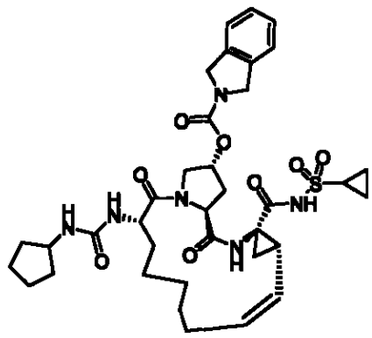
Ejemplo 3-13:



Compuesto AR00304081

[1024] Se sintetizó 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-8-Trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00304081) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS m/e 807,2 (M^++1).

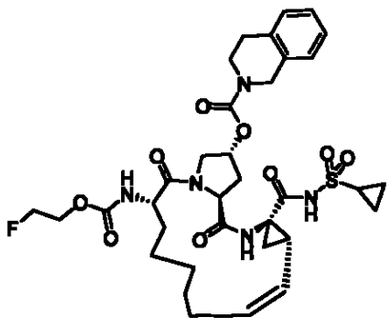
Ejemplo 3-14:



Compuesto AR00304082

[1025] Se sintetizó 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00304082) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que se utilizó 2,3-Dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS m/e 725,2 (M^++1).

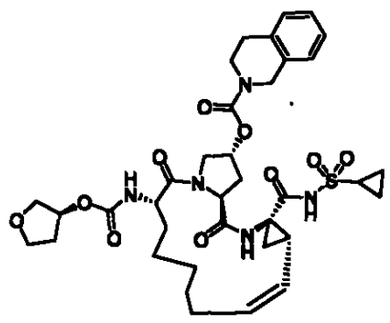
Ejemplo 3-15:



Compuesto AR00304161

[1026] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00304161) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se usó 2-fluoroetanol para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 del Ejemplo 2-1, en reemplazo de ciclopentanol. MS m/e 718,1 (M^++1).

Ejemplo 3-16:

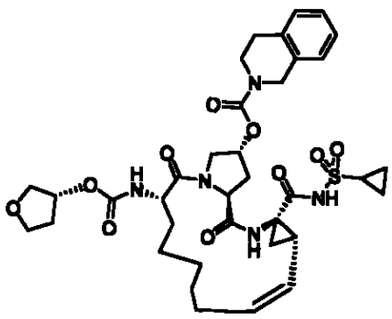


Compuesto AR00304162

[1027] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00304162) según los procedimientos descritos en

los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se usó tetrahidro-furan-3*S*-ol para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 del Ejemplo 2-1, en reemplazo de ciclopentanol. MS m/e 742,1 (M^++1).

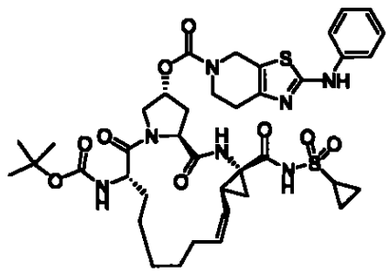
Ejemplo 3-17:



Compuesto AR00304163

[1028] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*R*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00304163) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se usó tetrahidro-furan-3*R*-ol para formar el reactivo cloroformato en el Paso 2 del Ejemplo 2-1, en reemplazo de ciclopentanol. ^{1}H RMN (d^6-Benceno, 500 MHz): δ 10,53 (s, 1 H), 6,78-6,96 (m, 4 H), 5,83-5,90 (m, 1 H), 5,66 (q, 1 H), 5,18-5,21 (m, 1 H), 5,13 (brs, 1 H), 5,04 (brs, 1 H), 4,41-4,87 (m, 3 H), 3,85-4,05 (m, 4 H), 3,67-3,74 (m, 1 H), 3,46-3,53 (m, 3 H), 3,23-3,34 (m, 1 H), 2,80-2,85 (m, 1 H), 2,34-2,59 (m, 4 H), 1,84-1,99 (m, 4 H), 0,98-1,60 (m, 14 H), 0,42-0,47 (m, 1 H), 0,27-0,32 (m, 1 H). MS m/e 741,2 (M-1).

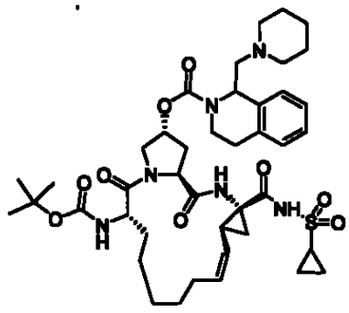
Ejemplo 3-18:



Compuesto AR00311814

[1029] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-2-Fenilamino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico (Compuesto AR00311814) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó fenil-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS m/e 826,2 (M^++1).

Ejemplo 3-19:

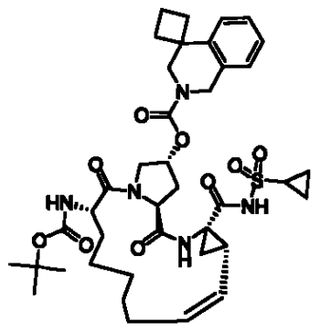


Compuesto AR00311815

[1030] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-Piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto

AR00311815) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 1-Piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 3H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 5,74-5,64 (m, 2H), 5,47 (br s, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,54 (dt, 1H), 4,40 – 4,17 (m, 4H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,96 – 3,88 (m, 1H), 3,75 – 3,40 (m, 5H), 3,14 – 2,32 (m, 7H), 2,05 (dd, 1H), 1,99 – 1,68 (m, 5H), 1,65 – 0,95 (m, 24H); MS (POS ESI) m/z 825,4 (M^+).

Ejemplo 3-20:

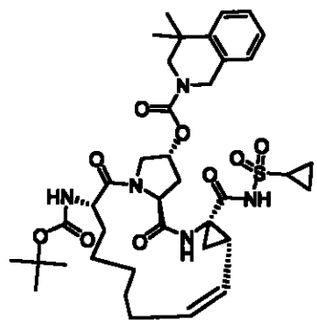


Compuesto AR00312024

[1031] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4,4-espirociclobutil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00312024) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 4,4-espirociclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54-7,60 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,97-7,21 (m, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,37-5,48 (m, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (t, 3H), 4,11-

4,26 (m, 1H), 3,77-3,96 (m, 1H), 3,87 (t, 3H), 3,60-3,70 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 2,23-2,68 (m, 6H), 1,70-2,23 (m, 7H), 1,18-1,69 (m, 18H), 0,81-1,12 (m, 3H). MS m/z 767,9 (M^++1)

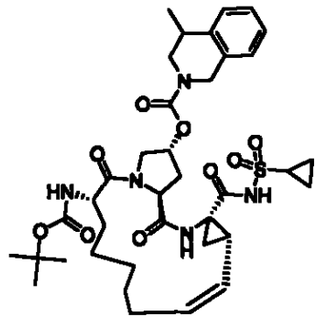
Ejemplo 3-21:



Compuesto AR00312025

[1032] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4,4-Dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00312025) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,40 (m, 1H), 6,97-7,23 (m, 3H), 5,67 (dd, 1H), 5,34-5,49 (m, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,50-4,61 (m, 1H), 4,33-4,44 (m, 3H), 4,11-4,24 (m, 1,0), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,36-3,55 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 2,25-2,69 (m, 4H), 1,68-2,24 (m, 4H), 1,15-1,68 (m, 23H), 0,81-1,15 (m, 3H). MS m/z 756,0 (M^++1)

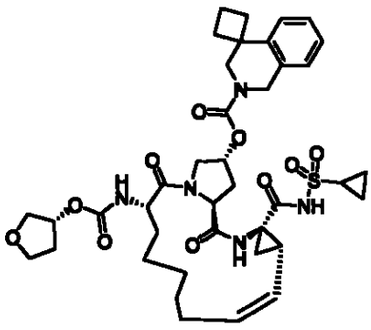
Ejemplo 3-22:



Compuesto AR00312026

[1033] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00312026) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (s, 1H), 6,98-7,24 (m, 3H), 5,67 (dd, 1H), 5,2-5,51 (m, 1H), 5,04-5,15 (dd, 1H), 4,28-4,63 (m, 5H), 4,10-4,24 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 3H), 3,37-3,78 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,54-2,71 (m, 1H), 2,25-2,54 (m, 3H), 1,69-1,94 (m, 3H), 1,16-1,69 (m, 20H), 0,81-1,15 (3H). MS m/z 742,0 (M^++1)

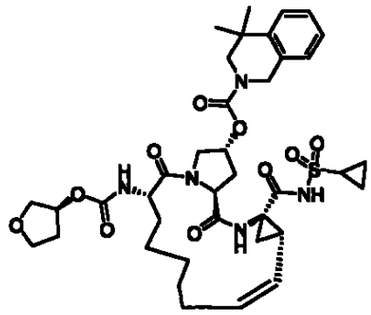
Ejemplo 3-23:



Compuesto AR00314635

[1034] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4,4-espirociclobutil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00314635) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 4,4-espirociclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y se utilizó tetrahidro-furan-3*R*-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 10,24-10,29 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,81 (d 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,48-4,59 (m, 3H), 4,17-4,30 (m, 2H), 3,51-3,74 (m, 3H), 3,51-3,72 (6H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,36-2,54 (m, 3H), 2,10-2,33 (m, 4H), 1,80-2,10 (m, 6H), 1,24-1,80 (m, 7H), 0,65-1,24 (m, 10H). MS m/z 741,2 (M^++1)

Ejemplo 3-24:

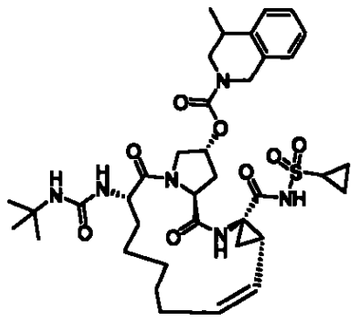


Compuesto AR00314654

[1035] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*S*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4,4-Dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00314654) según los procedimientos

descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y se utilizó tetrahidro-furan-3*S*-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,51-8,64 (bs, 1H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 6,98-7,08 (m, 1H), 5,70 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,44-4,72 (m, 3H), 4,17-4,30 (m, 2H), 3,25-3,91 (m, 9H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,35-2,55 (m, 4H), 2,13-2,34 (m, 4H), 1,91-2,07 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,30-1,51 (m, 2H), 0,96-1,15 (m, 3H), 0,65-0,95 (m, 9H). MS m/z 770,1 (M^++1)

Ejemplo 3-25:

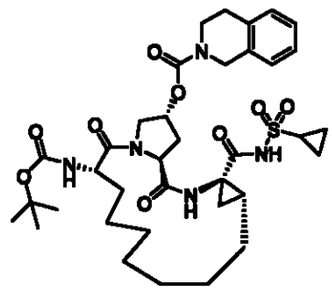


Compuesto AR00314656

[1036] Se sintetizó 14-(3-tert-butil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00314656) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y se utilizó isocianato de t-butilo en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en el Ejemplo 2-24, ^{1}H RMN (500

MHz, CD_2Cl_2) δ 7,60-7,72 (m, 1H), 7,06-7,48 (m, 4H), 5,73 (dd, 1H), 5,39-5,48 (m 1H), 5,18-5,27 (bs 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,79-4,90 (bs, 1H), 4,30-4,72 (m, 4H), 3,40-3,77 (m, 5H), 2,97 (d, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,37-2,58 (m, 3H), 2,17-2,30 (dt, 1H), 2,22-2,35 (dt, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,05-1,55 (m, 15H), 0,83-0,98 (m, 3H). MS m/z 741,2 (M^++1)

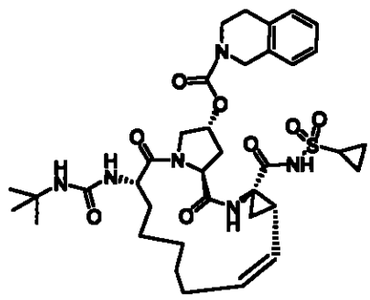
Ejemplo 3-26:



Compuesto AR00314719

[1037] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00314719) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-22 y 3-1, MS m/e 630,2 (M^++1-100).

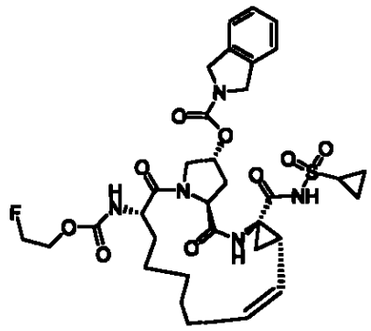
Ejemplo 3-27:



Compuesto AR00320001

[1038] Se sintetizó 14-(3-tert-butil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320001) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó isocianato de t-butilo en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en el Ejemplo 2-24, MS m/e 725,7 (M-1).

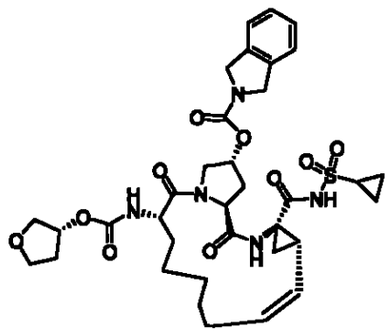
Ejemplo 3-28:



Compuesto AR00320073

[1039] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320073) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y se utilizó 2-fluoroetanol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. MS m/e 704,0 (M^++1).

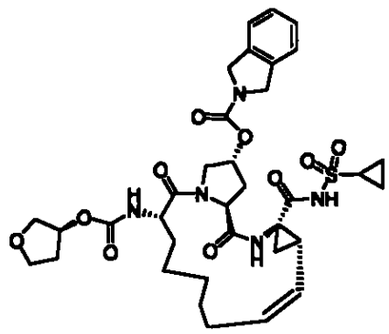
Ejemplo 3-29:



Compuesto AR00320079

[1040] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320079) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y se utilizó tetrahidro-furan-3*R*-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. MS m/e 728,1 (M^++1).

Ejemplo 3-30:

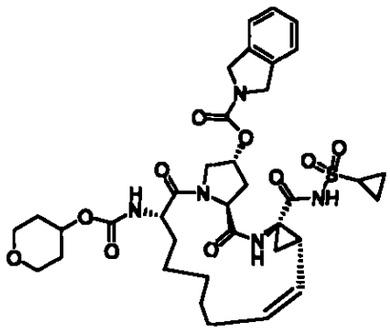


Compuesto AR00320080

[1041] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3*S*-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-

carboxílico (Compuesto AR00320080) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y se utilizó tetrahidro-furan-3*S*-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el cloroformato reactivo. MS m/e 728,1 (M^++1).

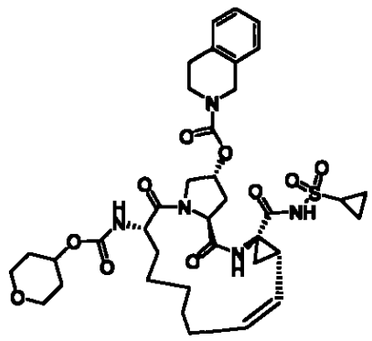
Ejemplo 3-31:



Compuesto AR00320081

[1042] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320081) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y se utilizó tetrahidro-piran-4-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el cloroformato reactivo. MS m/e 742,1 (M^++1).

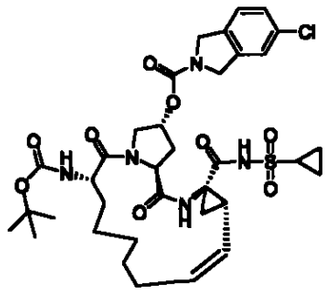
Ejemplo 3-32:



Compuesto AR00320082

[1043] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320082) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó tetrahidro-piran-4-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el cloroformato reactivo. MS m/e 756,1 (M^++1).

Ejemplo 3-33:

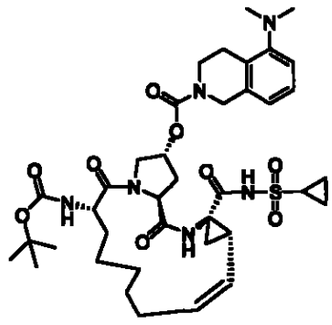


Compuesto AR00320119

[1044] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320119) según los

procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD):δ 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H), 5,72-5,64 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,80-4,62 (m, 2H), 4,61-4,56 (t, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,65 (br s, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,56-1,21 (m, 8H), 1,18 (s, 9H), 1,12-1,05 (m, 1H) 1,00 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 2H). MS m/e 747,9 (M^+)

Ejemplo 3-34:

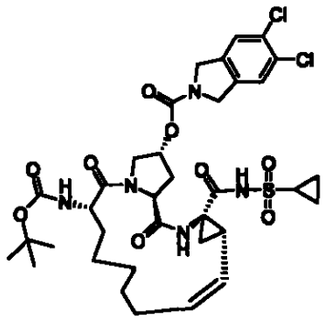


Compuesto AR00320120

[1045] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Dimetilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320120) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amina (Ejemplo 1-25a) en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,08 (s, 1H), 7,13-7,05(m, 1H), 6,88-6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,61-6,53 (s, 1H), 5,71-5,60 (q,

1H), 5,40 (s, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 4,55-4,38 (m, 3H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,88-3,77 (d, 1H), 3,64-3,41 (m, 3H), 2,91-2,69 (m, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,53-2,41 (m, 2H), 2,40-2,39 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 1H), 1,61-1,22 (m, 10H), 1,18 (s, 9H), 1,09-0,97 (m, 2H), 0,91-0,76 (m, 2H). MS: 771,1 (M^+), 772,1 (M^++1), 773,1 (M^++2)

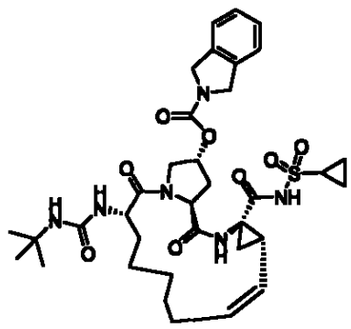
Ejemplo 3-35:



Compuesto AR00320121

[1046] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5,6-Dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320121) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 5,6-Dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,72-5,65 (q, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,78-4,62 (m, 3H), 4,63-4,57 (t, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,58-1,25 (m, 8H), 1,18 (s, 9H), 1,12-1,05 (m, 2H), 1,04-0,81 (m, 2H). MS: m/e 781,9 (M^+)

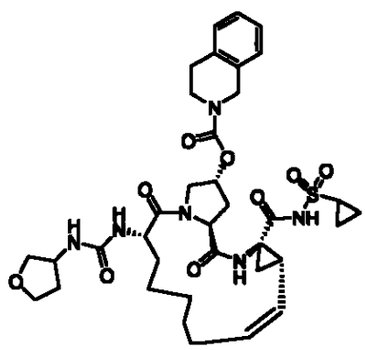
Ejemplo 3-36:



Compuesto AR00320220

[1047] Se sintetizó 14-(3-tert-butil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320220) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 2,3-Dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y que se utilizó isocianato de t-butilo en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en el Ejemplo 2-24, MS m/e 713,1 (M^++1).

Ejemplo 3-37:

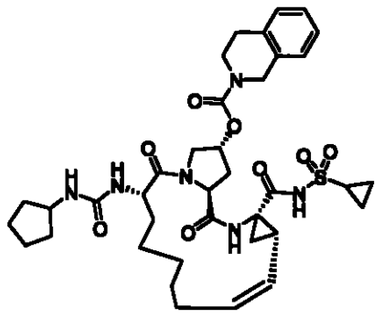


Compuesto AR00320222

[1048] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-[3-(tetrahidro-furan-3-il)-ureido]-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

(Compuesto AR00320222) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 3-Isocianato-tetrahidro-furan en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en el Ejemplo 2-24, MS m/e 740,8 (M^++1).

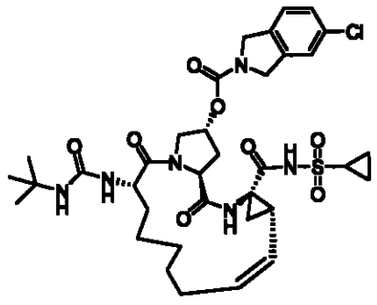
Ejemplo 3-38:



Compuesto AR00320403

[1049] Se sintetizó 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320403) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, MS m/e 739,2 (M^++1).

Ejemplo 3-39:

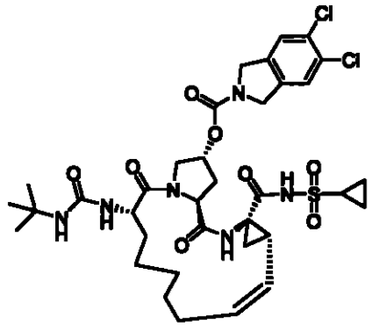


Compuesto AR00320446

[1050] Se sintetizó 14-(3-tert-butil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-

triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320446) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 5-cloro-2,3-Dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y que se utilizó isocianato de t-butilo en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en el Ejemplo 2-24, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,35 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,65-5,72 (q, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,74-4,60 (m, 4H), 4,56 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,87-3,91 (dd, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,54-3,92 (m, 4H), 1,39-1,23 (m, 7H), 1,12 (s, 9H), 1,02-0,98 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 1H). MS: m/e 747,1 (M^+), 749,1 (M^++2)

Ejemplo 3-40:

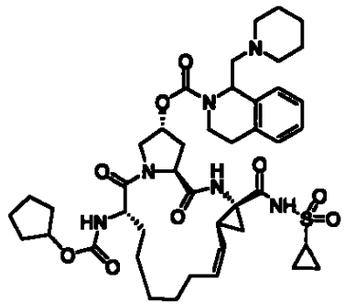


Compuesto AR00320447

[1051] Se sintetizó 14-(3-tert-butil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5,6-Dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320447) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se

utilizó 5,6-dicloro-2,3-Dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, y que se utilizó isocianato de t-butilo en reemplazo de isocianato de ciclopentilo en el Ejemplo 2-24, MS: m/e 781,1 (M^+). 783,1 (M^++2)

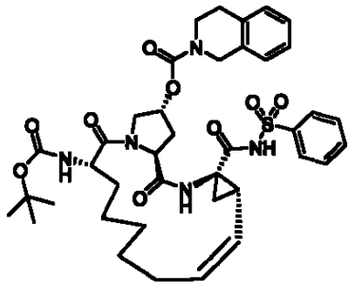
Ejemplo 3-41:



Compuesto AR00320506

[1052] Se sintetizó 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-Piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320506) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 1-Piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS (POS ESI) m/z 837,4 (M^+).

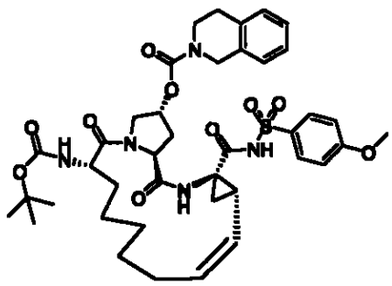
Ejemplo 3-42:



Compuesto AR00320547

[1053] Se sintetizó 4-bencensulfonilaminocarbonil-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320547) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropilsulfonamida en el paso de acoplamiento del Ejemplo 3-1, MS m/e 762,3 (M-1).

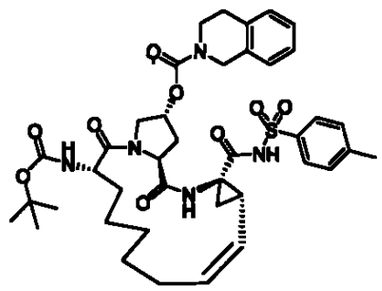
Ejemplo 3-43:



Compuesto AR00320548

[1054] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-metoxi-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320548) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 4-metoxi-bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropilsulfonamida en el paso de acoplamiento del Ejemplo 3-1, MS m/e 792,3 (M-1).

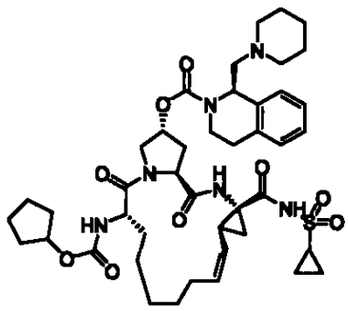
Ejemplo 3-44:



Compuesto AR00320549

[1055] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(toluen-4-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320549) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que se utilizó 4-metil-bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropilsulfonamida en el paso de acoplamiento del Ejemplo 3-1, MS m/e 776,3 (M^++1).

Ejemplo 3-45:

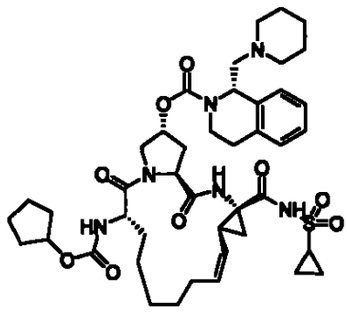


Compuesto AR00320556

[1056] Se sintetizó 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-Piperidin-1*R*-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320556) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-

1, salvo que se utilizó 1-Piperidin-1*R*-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (br s, 1H), 7,34 –7,13 (m, 6H), 5,75 – 5,65 (m, 2H), 5,44 (br s, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,44 – 4,16 (m, 2H), 4,12 –3,97 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,75 – 3,38 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,66 (br s, 1H), 2,56 – 2,26 (m, 3H), 2,06 (d, 1H), 1,99 – 1,66 (m, 10H), 1,65 – 1,21 (m, 18H), 1,15 – 0,95 (m, 3H); MS (POS ESI) m/z 837,4 (M^+).

Ejemplo 3-46:

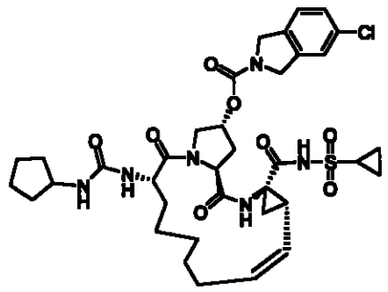


Compuesto AR00320557

[1057] Se sintetizó 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-Piperidin-1*S*-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320557) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 1-Piperidin-1*S*-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,32 – 7,14 (m, 6H), 6,87 (br s, 1H), 5,72 – 5,60 (m, 2H), 5,47 – 5,39 (m, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,58 (t, 1H) 4,53 – 3,86 (m, 8H), 3,67 – 3,40 (m, 2H), 3,08 – 2,85 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,65 – 2,24 (m, 4H), 2,10 –

1,22 (m, 27H), 1,19 (dt, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 2H), 1,01 – 0,93 (m, 1H), 0,89 (q, 1H); MS (POS ESI) m/z 837,4 (M^+).

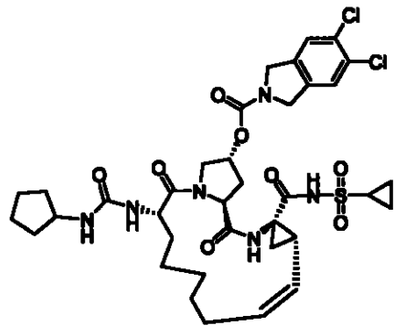
Ejemplo 3-47:



Compuesto AR00320574

[1058] Se sintetizó 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320574) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 5-cloro-2,3-Dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS: m/e 759,1 (M^+), 761,1 (M^++2)

Ejemplo 3-48:

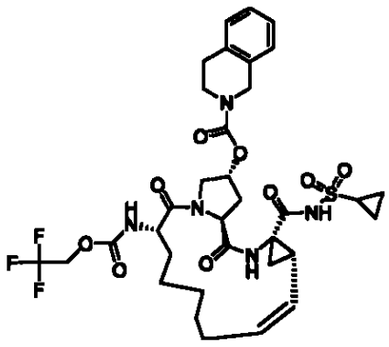


Compuesto AR00320575

[1059] Se sintetizó 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-

triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5,6-Dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00320575) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, salvo que se utilizó 5,6-dicloro-2,3-Dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, MS: m/e 793,1 (M^+)

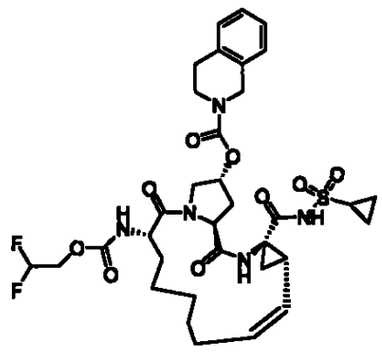
Ejemplo 3-49:



Compuesto AR00320578

[1060] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(2,2,2-trifluoro-etoxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320578) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 2,2,2-trifluoro-etanol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. MS m/e 754,0 (M^++1).

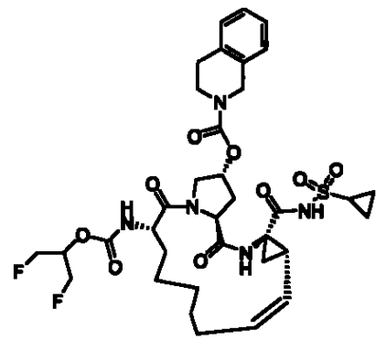
Ejemplo 3-50:



Compuesto AR00320579

[1061] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-(2,2-difluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320579) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 2,2-Difluoro-etanol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. MS m/e 736,0 (M^++1).

Ejemplo 3-51:

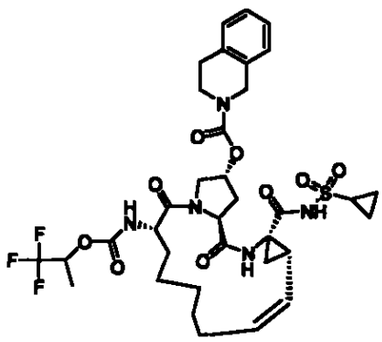


Compuesto AR00320580

[1062] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-

3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320580) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 1,3-Difluoro-propan-2-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. MS m/e 750,1 (M^++1).

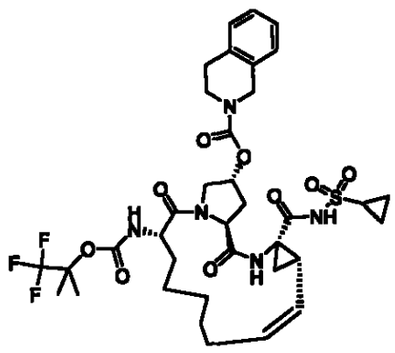
Ejemplo 3-52:



Compuesto AR00320581

[1063] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320581) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 1,1,1-Trifluoro-propan-2-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. MS m/e 768,1 (M^++1).

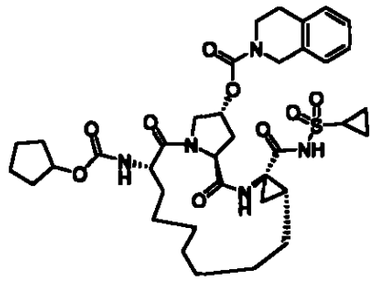
Ejemplo 3-53:



Compuesto AR00320582

[1064] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00320582) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, salvo que se utilizó 1,1,1-Trifluoro-2-metil-propan-2-ol en reemplazo de ciclopentanol en el Paso 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo cloroformato. MS m/e 782,1 (M^++1).

Ejemplo 3-54:

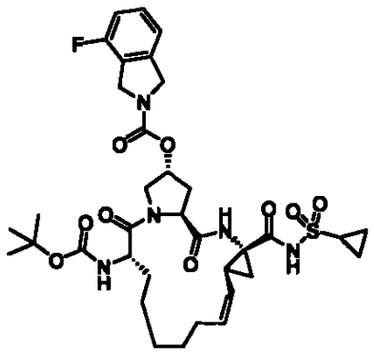


Compuesto AR00324375

[1065] Se sintetizó 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00324375) según los

procedimientos descritos en los Ejemplos 1-22, 2-1 y 3-1, MS *m/e* 740,5 (M^++1).

Ejemplo 3-55



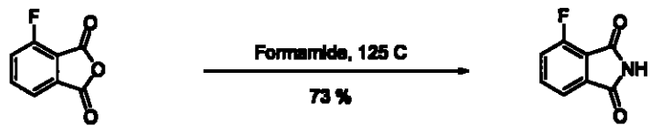
Compuesto AR00334191

[1066] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334191) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, se usó 4-Fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol en substitución de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina. ^{1}H RMN (500 MHz, d_6-acetona) δ 10,70 (br s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,39 – 7,33 (m, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,10 – 7,02 (m, 2 H), 6,13 (d, 1 H), 5,70 (q, 1 H), 5,44 (br s, 1 H), 4,99 (t, 1H), 4,78 – 4,59 (m, 5 H), 4,18 – 4,08 (m, 1 H), 3,88 – 3,81 (m, 1 H), 2,86 – 2,78 (m, 3 H), 2,71 – 2,60 (m, 1 H), 2,52 – 2,35 (m, 3 H), 1,92 – 1,81 (m, 2 H), 1,75 (t, 1 H), 1,61 – 1,14 (m, 17 H), 1,04 – 0,95 (m, 2 H); - APCI MS m/z 730,4 (M-1).

Ejemplo 3-55a

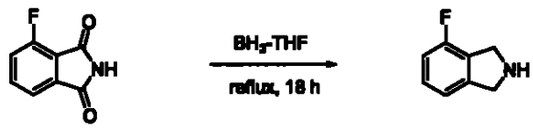
[1067] Se preparó 4-Fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol usado en el Ejemplo 3-55 en los siguientes dos pasos:

[1068] Paso 1:



[1069] El mejor resultado se obtiene cuando el material de partida se vierte 0,5 M en formamida y se calienta a 125 °C durante 1 a 5 h dependiendo de la escala. El material de partida es no es soluble en formamida hasta que la temperatura sea > 60 °C. Hacia finalización de la reacción que se monitorea por LC/MS (apcinag), se remueve el calor y se agrega 3 veces el volumen de la reacción de agua. A continuación, la reacción se puede calentar a temperatura ambiente y se agita hasta que se forma un precipitado amarillo pálido. Se filtró el producto sólido amarillo y se lavó con agua antes de secarse durante la noche para dar rendimientos entre 70 - 77 %.

[1070] Paso 2:

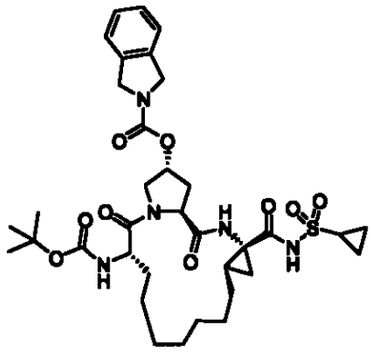


[1071] Se agregó al material de partida en un matraz de fondo redondo, 4 equivalentes de 1 M BH_3-THF por goteo usando un embudo adicional para formar una solución dorada que tras calentar y agitar se vuelve color cobre. Luego se calentó la reacción a reflujo durante 18 h.

[1072] Luego se enfría la reacción a temperatura ambiente (rt) y después a 0 °C en un baño de hielo. Se agrega por goteo 4 equivalentes de MeOH y el baño de hielo se remueve entonces se pudo calentar la reacción templada a temperatura ambiente. El color de la reacción se oscurece durante

este proceso de calentamiento. A continuación, se agregó por goteo 6 N HCl a temperatura ambiente hasta que papel f muestra la reacción estar acídica y la reacción se sometió a reflujo (63 °C) durante 1 h. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente. En este punto se concentró la reacción y se lavó con Et_2O (2x) y DCM (2x). Luego se lleva la capa acuosa a f = 11 con pelets de NaOH. Se agregó más agua y se extrajo la capa acuosa con éter (4x). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto de aceite de color tostado claro, que se usó directamente. La recuperación de la masa es siempre levemente superior que la teórica pero el material es utilizado crudo como éste para dar > 80 % de rendimiento en el paso siguiente.

Ejemplo 3-56

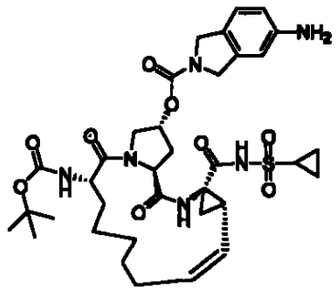


Compuesto AR00333833

[1073] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,04,6]nonadec-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00333833) de acuerdo con Ejemplos 1-2 y 3-1, salvo que en los pasos del Ejemplo 1-2 análogo, se usó 2,3-Dihidro-1H-isoindol en el Paso 4 y el producto de metátesis de cierre de

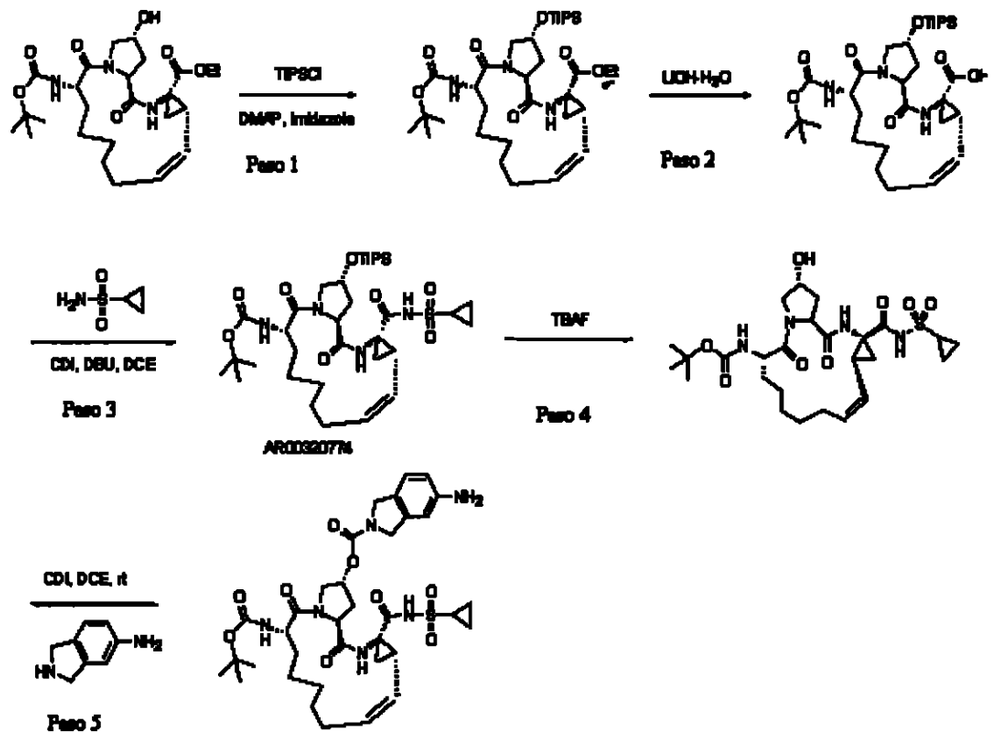
anillo 10 del Paso 3 del Ejemplo 1-2 se redujo además con H_2 / Rh-Al_2O_3 antes del siguiente paso de acoplamiento de acuerdo con un procedimiento de la literatura (WO 0059929, pág. 76-77). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 11,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,16-7,29 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,25 (bs, 1H), 4,50-4,60 (bs, 4H), 4,40 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,11 (m. 1H), 1,40-1,68 (m, 2H), 0,92-1,40 (m, 19H). MS m/z 717,0 (M+1).

Ejemplo 3-57



Compuesto AR00334286

[1074] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Amino-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334286) de acuerdo con los procedimientos mostrados en el siguiente esquema.



[1075] Paso 1, Síntesis del éster etílico del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-triisopropilsilaniloxi-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico. A una solución del intermediario hidroximacrociclo libre (compuesto 10 de Ejemplo 1-2, 5,0 g, 10,1 mmol) en DriSolve DCM (30 ml) se agregó imidazol (827 mg, 1,2 equiv) y TIPSCl (2,15 g, 1,1 equiv). Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 18h. TLC (5% MeOH-DCM) muestra una cantidad considerable de SM todavía restante. Se agregó a esta mezcla de la reacción más imidazol (410 mg), TIPSCl (1 g) y DMAP (121 mg). Después de agitar durante la noche, mezcla de la reacción muestra una pequeña cantidad de SM sobrante. La mezcla de la reacción se lavó con agua (2 x 25 ml). Las capas acuosas combinadas volvieron a lavarse con DCM (25 ml). Se secaron las capas acuosas

combinadas y se concentraron para dar un aceite amarillento claro. El crudo material se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

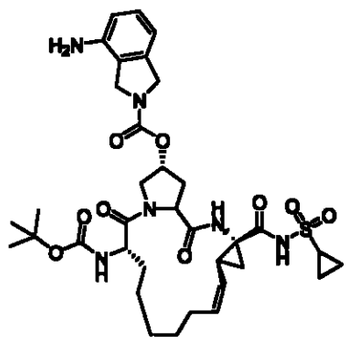
[1076] Paso 2, Síntesis del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-triisopropilsilaniloxi-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico. Primero se disolvió el éster SM del Paso 1 en una mezcla de THF (20 ml) y MeOH (20 ml). Luego se agregó a esta mezcla LiOH-H_2O (2,1 g, 50 mmol) en agua (10 ml) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. LCMS mostró la reacción completa. La mezcla de la reacción se concentró en casi sequedad. Luego se disolvió el residuo sólido en 50 mL agua, se acidificó con 2N HCl, y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrido y se concentraron. El crudo material se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

[1077] Paso 3, Síntesis de tert-butil éster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-(4-Ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-triisopropilsilaniloxi-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il)-carbámico. En primer lugar, el ácido SM del Paso 2 anterior se disolvió en 25 mL de DriSolve1,2-dicloroetano. Se agregó a esta solución CDI (2,2 g, 13,8 mmol) en una porción y la reacción se agitó a 50 °C durante 3h. Luego se agregó ciclopropilo sulfonamida (3,3 g, 27,5 mmol) a la reacción, seguido por DBU (4,2 g, 27,5 mmol), y la reacción se agitó a 50 °C durante 4h. LCMS mostró la reacción completa. A continuación, la mezcla de la reacción se lavó con agua (2 x 50 mL), y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4 anhid.) y se concentró. El crudo material se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

[1078] Paso 4, Síntesis de tert-butil éster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-(4-Ciclopropansulfonilaminocarbonil-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il)-carbámico. Primero se disolvió el producto crudo del Paso 3 anterior en THF (40 mL). Luego se agregó a esta solución TBAF (3,6 g, 13,7 mmol, 1,5 equiv) y se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La TLC mostró la finalización de la reacción. Luego se concentró la mezcla de la reacción hasta la sequedad, se volvió a disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4 anhid.) y se concentró. Para la purificación, el producto crudo se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con una solución de 3N NaOH. Se neutralizó la capa acuosa con 2N HCl y se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un sólido blanco puro (2,4 g, 46 %). MS m/z (APCI+) 469,1 (MH^+-Boc).

[1079] Paso 5, Síntesis de 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Amino-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334286). A una solución de DCE del producto del Paso 4 anterior (19 mg, 33 μmol) se agregó CDI (7 mg, 1,3 equiv), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indica reacción completa. Luego se agregó 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina (18 mg, 4 equiv). Después de 4 h a temperatura ambiente, LCMS mostró la reacción completa. La mezcla de la reacción se cargó directamente en gel de sílice y se eluyó con 1 a 5 % metanol/DCM. Se aisló el producto puro como un sólido blanco. MS m/z (APCI+): 629,2 (MH^+-Boc).

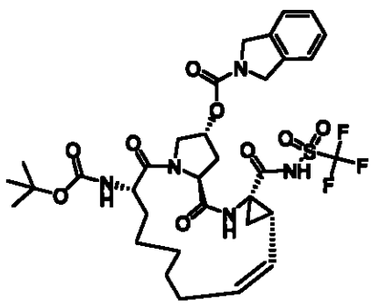
Ejemplo 3-58



Compuesto AR00334385

[1080] 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Amino-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334385) se sintetizó en forma similar a la descrita en el Ejemplo 3-57, substituyendo 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en el Paso 5 con 2,3-Dihidro-1H-isoindol-4-ilamina. Además, la purificación del producto final se llevó a cabo en la fase reversa de cromatografía en columna (eluyente = 5 a 100 % acetonitrilo en agua), rindiendo el producto final como un sólido espumoso beige. MS m/z (APCI-): 728,2 (M^+).

Ejemplo 3-59

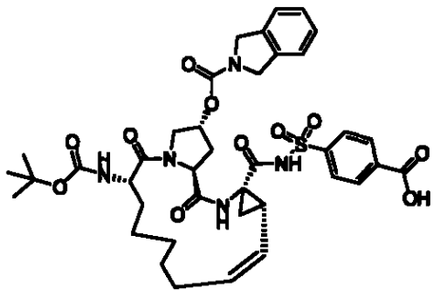


Compuesto AR00340479

[1081] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-trifluorometansulfonilaminocarbonil-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-

18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340479) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó trifluoro-metansulfonamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-Acetona): δ 7,98 (brs, 1 H), 7,23-7,35 (m, 4 H), 6,13 (brd, 1 H), 5,70 (q, 1 H), 5,44 (brs 1 H), 4,98-5,02 (m, 1 H), 4,61-4,72 (m, 5 H), 4,49 (d, 1 H), 4,16-4,18 (m, 1 H), 3,87-3,90 (m, 1 H), 2,57-2,59 (m, 2 H), 2,38-2,51 (m, 2 H), 1,82-1,92 (m, 2 H), 1,72-1,79 (m, 2 H), 1,21-1,59 (m, 8 H), 1,21 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 741,1 (M$^+$).

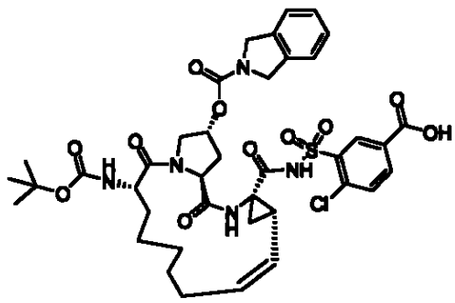
Ejemplo 3-60



Compuesto AR00365387

[1082] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-carboxi-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365387) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 4-sulfamoil-benzoico ácido en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 792,3 (M-1).

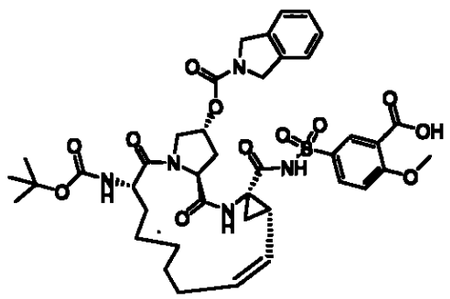
Ejemplo 3-61



Compuesto AR00365388

[1083] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(5-carboxi-2-cloro-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365388) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico ácido en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 826,2 (M-2).

Ejemplo 3-62

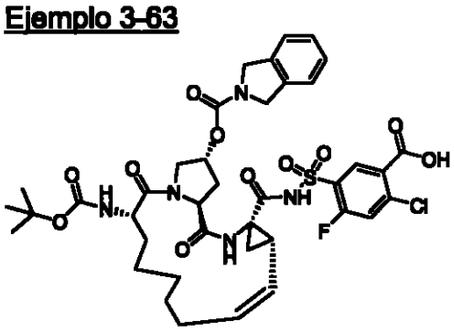


Compuesto AR00365425

[1084] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(3-carboxi-4-metoxi-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365425) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó ácido 2-metoxi-

5-sulfamoil-benzoico en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 822,3 (M-1).

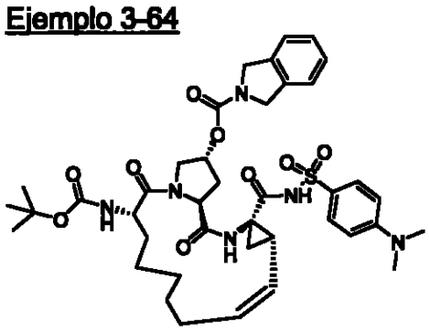
Ejemplo 3-63



Compuesto AR00365426

[1085] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(5-carboxi-4-cloro-2-fluoro-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365426) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó ácido 2-cloro-4-fluoro-5-sulfamoil-benzoico en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 844,2 (M-2).

Ejemplo 3-64

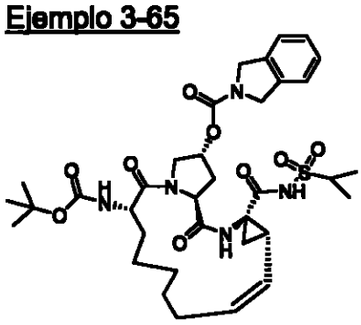


Compuesto AR00365572

[1086] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-dimetilamino-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-

triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365572) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 4-dimetilamino-bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 791,3 (M-1).

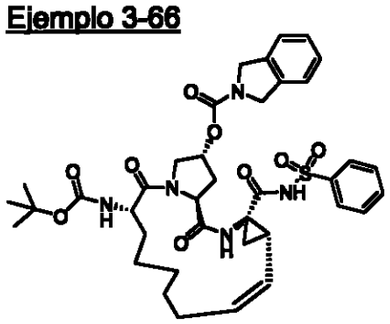
Ejemplo 3-65



Compuesto AR00333801

[1087] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(propan-2-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00333801) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó amida del ácido propan-2-sulfónico en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 714,4 (M-1).

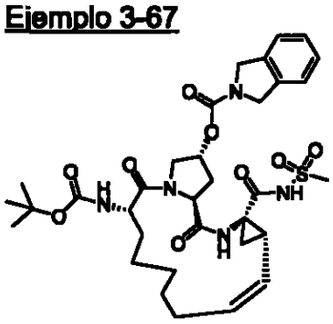
Ejemplo 3-66



Compuesto AR00333802

[1088] Se sintetizó 4-bencensulfonilaminocarbonil-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00333802) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 748,3 (M-1).

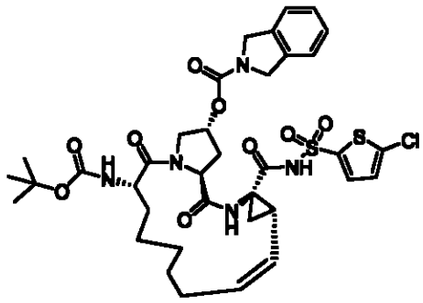
Ejemplo 3-67



Compuesto AR00333803

[1089] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-metanesulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00333803) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó metansulfonamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 686,4 (M-1).

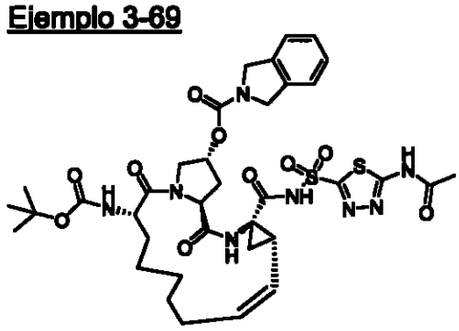
Ejemplo 3-68



Compuesto AR00334188

[1090] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334188) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico ácido amida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 788,3 (M-2).

Ejemplo 3-69

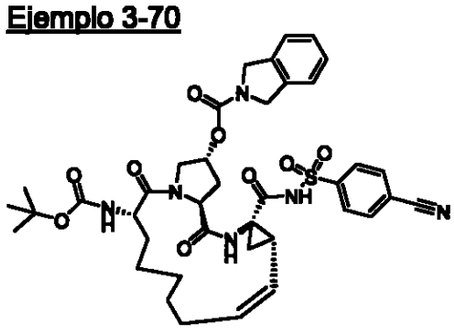


Compuesto AR00334247

[1091] se sintetizó 4-(5-acetilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-sulfonilaminocarbonil)-14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334247) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó N-(5-Sulfamoil-

[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-Acetona): δ 7,24-7,31 (m, 4 H), 5,96 (brd, 1 H), 5,42 (brs 1 H), 5,28 (m, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,68 (m, 6 H), 4,49 (m, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 2,60 (m, 1 H), 2,25-2,36 (m, 5 H), 1,70-2,19 (m, 8 H), 1,19-1,48 (m, 4 H), 1,30 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 813,3 (M-1).

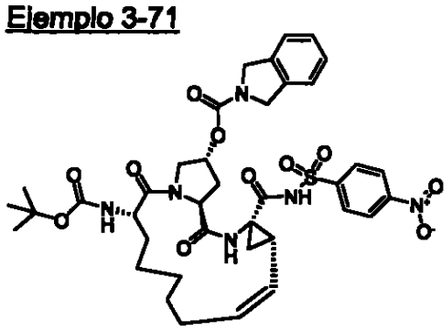
Ejemplo 3-70



Compuesto AR00334248

[1092] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-ciano-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334248) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que 4-ciano-bencensulfonamida se utilizó en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-Acetona): δ 11,32 (brs, 1 H), 8,36 (brs, 1 H), 8,04-8,15 (m, 4 H), 7,22-7,35 (m, 4 H), 6,12 (brd, 1 H), 5,47 (brs 1 H), 5,28 (q, 1 H), 4,60-4,72 (m, 5 H), 4,48-4,54 (m, 2 H), 4,14-4,17 (m, 1 H), 3,86-3,90 (m, 1 H), 2,37-2,52 (m, 4 H), 1,72-1,85 (m, 2 H), 1,59-1,62 (m, 1 H), 1,20-1,55 (m, 8 H), 1,20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 773,3 (M-1).

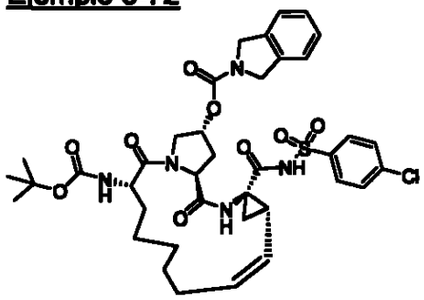
Ejemplo 3-71



Compuesto AR00334249

[1093] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-nitro-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334249) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 4-nitro-bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-Acetona): δ 11,39 (brs, 1 H), 8,46 (d, 2 H), 8,35 (brs, 1 H), 8,23 (d, 2 H), 7,23-7,36 (m, 4 H), 6,11 (brd, 1 H), 5,47 (brs 1 H), 5,23 (q, 1 H), 4,59-4,72 (m, 5 H), 4,49-4,54 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 3,86-3,90 (m, 1 H), 2,40-2,53 (m, 4 H), 1,72-1,85 (m, 2 H), 1,59-1,62 (m, 1 H), 1,20-1,56 (m, 8 H), 1,20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 793,3 (M-1).

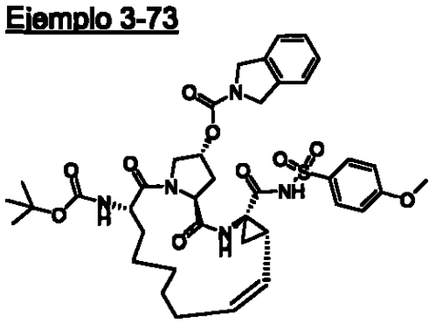
Ejemplo 3-72



Compuesto AR00334250

[1094] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334250) se sintetizó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 4-cloro-bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-Acetona): δ 11,16 (brs, 1 H), 8,34 (brs, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,22-7,36 (m, 4 H), 6,13 (brd, 1 H), 5,46 (brs 1 H), 5,27 (q, 1 H), 4,59-4,71 (m, 5 H), 4,48-4,54 (m, 2 H), 4,14-4,18 (m, 1 H), 3,87-3,89 (m, 1 H), 2,35-2,52 (m, 4 H), 1,75-1,85 (m, 2 H), 1,58-1,61 (m, 1 H), 1,20-1,53 (m, 8 H), 1,20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 782,3 (M-2).

Ejemplo 3-73

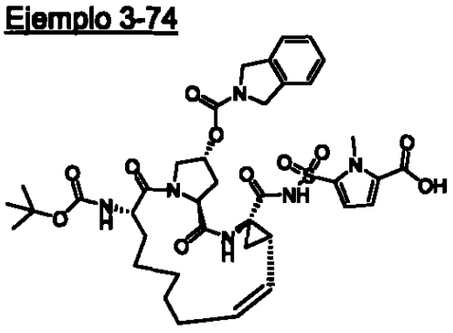


Compuesto AR00334341

[1095] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-metoxi-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334341) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 4-metoxi-

bencensulfonamida en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-Acetona): δ 8,26 (brs, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,19-7,32 (m, 4 H), 7,05 (d, 2 H), 6,08 (brd, 1 H), 5,43 (brs 1 H), 5,25 (q, 1 H), 4,55-4,67 (m, 5 H), 4,48 (q, 2 H), 4,10-4,14 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,82-3,87 (m, 1H), 2,29-2,47 (m, 4 H), 1,74-1,84 (m, 2 H), 1,51-1,55 (m, 1 H), 1,37-1,47 (m, 4 H), 1,20-1,32 (m, 5 H), 1,17 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 779,1 (M-1).

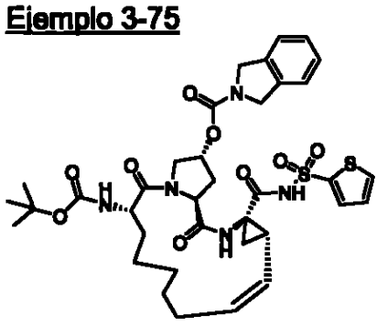
Ejemplo 3-74



Compuesto AR00364266

[1096] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(5-carboxi-1-metil-1H-pirrol-2-sulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00364266) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó ácido 1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-Acetona): δ 10,84 (brs, 1 H), 8,27 (brs, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,24-7,35 (m, 4 H), 7,18 (d, 1 H), 6,10 (brd, 1 H), 5,50 (br, 1 H), 5,46 (m 1 H), 5,36 (q, 1 H), 4,59-4,71 (m, 6 H), 4,48 (d, 1 H), 4,13-4,17 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,85-3,89 (m, 1H), 2,35-2,59 (m, 4 H), 1,71-1,90 (m, 2 H), 1,62-1,65 (m, 1 H), 1,20-1,51 (m, 8 H), 1,20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 795,4 (M-1).

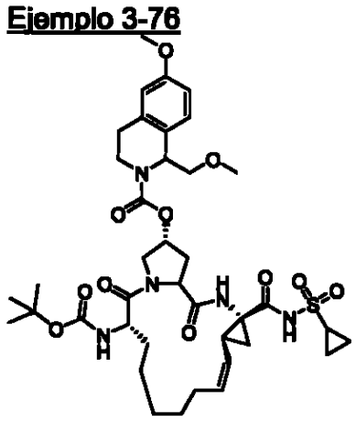
Ejemplo 3-75



Compuesto AR00365427

[1097] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(tiofeno-2-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365427) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó amida del ácido tiofen-2-sulfónico en reemplazo de ciclopropansulfonamida. MS m/z (APCI-): 754,4 (M-1).

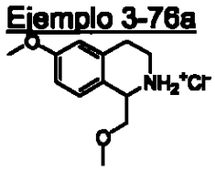
Ejemplo 3-76



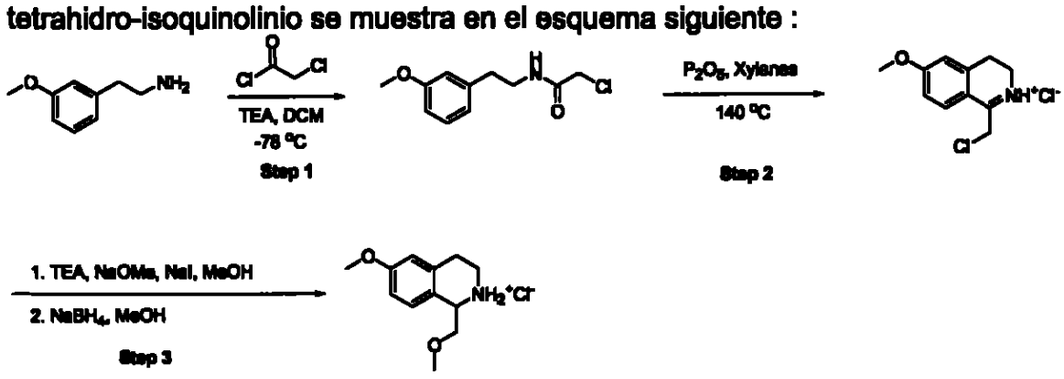
Compuesto AR00334339

[1098] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 1del ácido 4S, 18R)-6-Metoxi-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00334339) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (para síntesis ver Ejemplo 3-76a) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI-): 800,5 (M-1).

Ejemplo 3-76a



[1099] La síntesis de cloruro de 6-Metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio se muestra en el esquema siguiente :



[1100] **Paso 1: Síntesis de 2-Cloro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-acetamida.** Se tomó la amina, 2-(3-Metoxi-fenil)-etilamina, como solución 0,6 M en DCM, seguido por adición de TEA (2 equiv.). La mezcla se enfrió en un baño helado IPA/seco. Cuando la temperatura de reacción alcanzó los - 60 °C,

se agregó por goteo una solución de cloruro de cloroacetilo en DCM (2,6 M) de modo que la temperatura se mantuviera por debajo de - 60 °C. Después de completar la adición, la reacción se agitó a -60 °C por 1 h. La reacción se calentó entonces a - 20 °C y se filtró sobre papel de filtro GF para eliminar parte de la sal TEA - HCl. El filtrado de calentó a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo separador donde se lavó con 1 N HCl (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar sólido púrpura oscuro. Este producto crudo se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

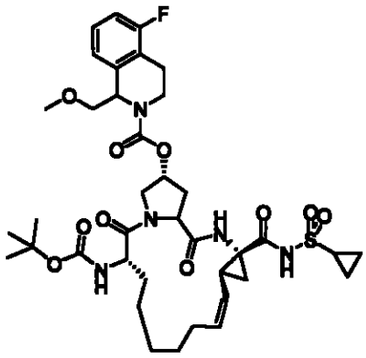
[1101] Paso 2: Síntesis de cloruro de 1-Clorometil-6-metoxl-3,4-dihidro-isoquinolinio. Se llevaron a ebullición dos equiv. de P_2O_5 (12,9 g) en xilenos (180 mL) como solución 0,25 M. El producto crudo del Paso 1 anterior también se llevó a ebullición primero en xilenos (45 mL) para preparar una solución 0,5 M y se agregó por goteo a través de un embudo de adición a la solución de P_2O_5. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo por 1h. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se decantaron los xilenos en este punto. Se colocó entonces el recipiente en agua helada y se agregaron cuidadosamente hielo, agua, EtOAc, y finalmente 4 M NaOH hasta que f > 12, Se mantuvo la reacción a < 25 °C hasta alcanzar f = 12. La reacción se extrajo entonces con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para obtener una solución oscura. Esta se enfrió en un baño helado mientras se agregaba 400 mL de Et_2O frío seguido por 100 mL de HCl/ Et_2O frío. Se formó un precipitado y se filtró, lavando con Et_2O. El sólido se colocó inmediatamente el alto vacío durante dos h para obtener el producto deseado como un sólido espumoso coloreado. Este

producto crudo se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

[1102] Paso 3: Síntesis de cloruro de 6-Metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio. El producto crudo del Paso 2 anterior se agregó en una porción a TEA (5 equiv.) y NaI (0,1 equiv.) en MeOH a 0 °C. Luego se agregaron 2,2 equiv. de NaOMe y la reacción homogénea se tornó turbia. La reacción se agitó entonces a 0 °C por 1 h. LC/MS mostró la imina con base completamente libre.

[1103] La reacción se enfrió entonces nuevamente a 0 °C en un baño helado y se agregó $NaBH_4$ (1,5 equiv.) cuidadosamente. La reacción se calentó nuevamente a temperatura ambiente y se hizo agitar por 2 h. Después de la reacción se completó monitoreada por LC/MS, se concentró, se trató con 1 N NaOH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo resultante se tomó en MeOH y se enfrió en un baño de hielo HCl se hizo burbujear gas a través del mismo por 10 min. La a mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en MeOH. Después de concentrar por segunda vez la reacción se colocó en alto vacío durante la noche. El material crudo se trituró entonces con EtOAc (3x) para obtener el producto en forma de un sólido espumoso y amarronado que descansó en alto vacío durante la noche. Este producto crudo se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. MS m/z (POSESI): 208,1 (MH^+).

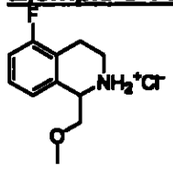
Ejemplo 3-77



Compuesto AR00365193

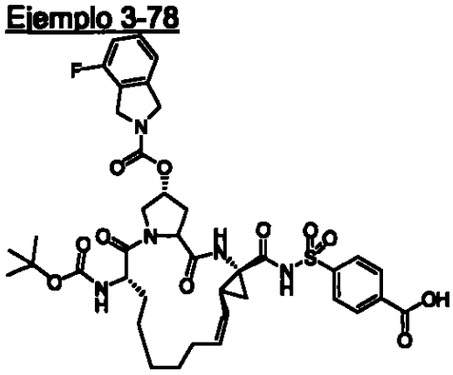
[1104] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Fluoro-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00365193) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-76, salvo que se utilizó cloruro de 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio (para síntesis ver Ejemplo 3-77a) en reemplazo cloruro de 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,99 – 8,91 (m, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 5,68 (q, 1H), 5,41 (br s, 1H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,60 – 4,31 (m, 3H), 4,30 – 4,05 (m, 3H), 3,96 – 3,81 (m, 1H), 3,80 – 3,56 (m, 3H), 3,35 (d, 3H), 2,98 – 2,30 (m, 9H), 1,91 – 1,68 (m, 4H), 1,64 – 0,95 (m, 16H); MS (APCI-) m/z 788,3 (M-1).

Ejemplo 3-77a



[1105] Se realizó la síntesis de cloruro de 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio en una manera similar a la mostrada en el Ejemplo 3-76a, salvo que en el Paso 1, se utilizó 2-(2-Fluoro-fenil)-etilamina en reemplazo de 2-(3-Metoxi-fenil)-etilamina.

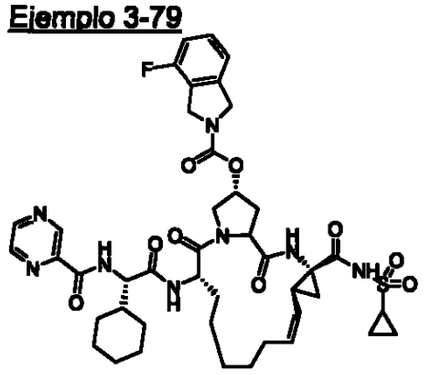
Ejemplo 3-78



Compuesto AR00365438

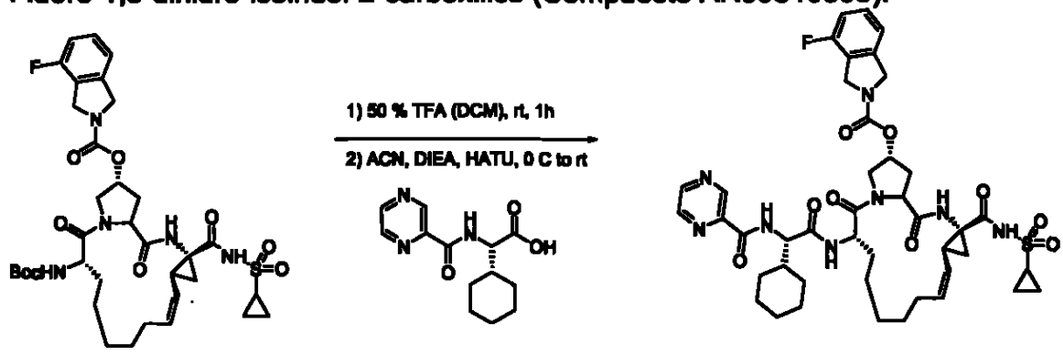
[1106] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(4-carboxi-bencensulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365438) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-55, salvo que se utilizó ácido 4-sulfamoil-benzoico en reemplazo de ciclopropansulfonamida. ^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (d, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 5,42 (br s, 1H), 5,26 (q, 1H), 4,82 – 4,50 (m, 8H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 2,60 – 2,39 (m, 4H), 2,26 (p, 2H), 1,89 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,05 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 810,2 (M-1).

Ejemplo 3-79



Compuesto AR00340303

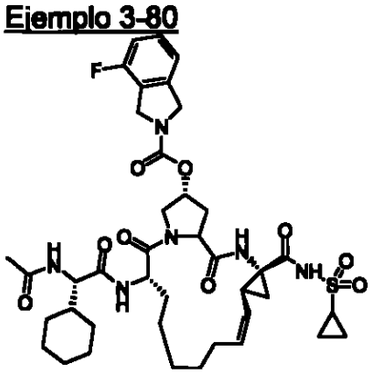
[1107] Síntesis de 14-{2-ciclohexil-2-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-acetilamino}-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340303).



[1108] El material de partida (AR00334191, Ejemplo 3-55, 10 mg, 13,7 mmol) se disolvió en 1 mL de 50 % TFA (DCM) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se concentró hasta secar, se tomó en acetonitrilo y se concentró nuevamente. Se repitió una vez más el proceso anterior para eliminar cualquier exceso de TFA. El residuo

sólido resultante entonces se disolvió en DCE (137 µL), se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, seguido por adición del aminoácido, ácido ciclohexil-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-acético (1,05 equiv), HATU (10 mg) y DIEA (4 gotas). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Para trabajar la mezcla de reacción fue cargada directamente en una columna C-18 y se purificó con cromatografía de columna de fase inversa, obteniéndose el compuesto deseado como un sólido blanco. MS (APCI-): m/z 876,1 (M-1).

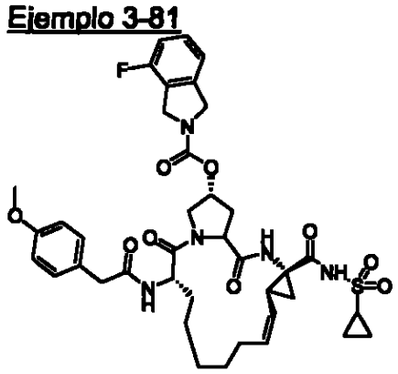
Ejemplo 3-80



Compuesto AR00340122

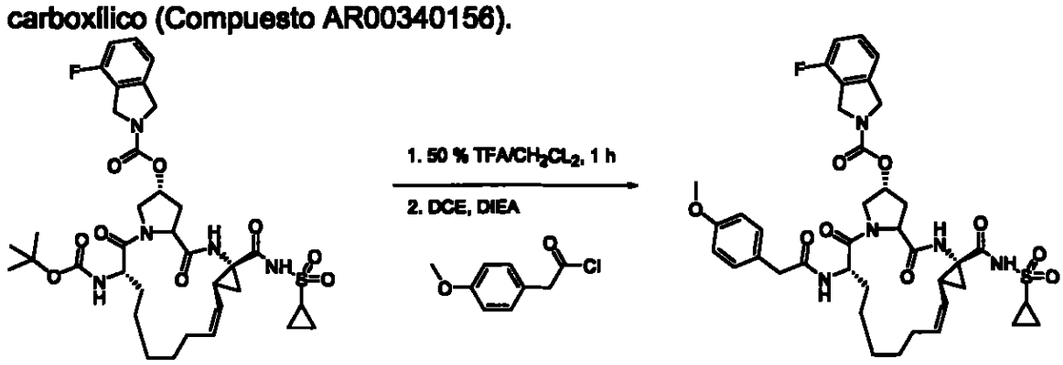
[1109] Se sintetizó 14-(2-acetilamino-2-ciclohexil-acetilamino)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340122) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-79, salvo que se utilizó ácido acetilamino-ciclohexil-acético en reemplazo de ácido ciclohexil-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-acético. MS (APCI-): m/z 811,3 (M-1).

Ejemplo 3-81



Compuesto AR00340156

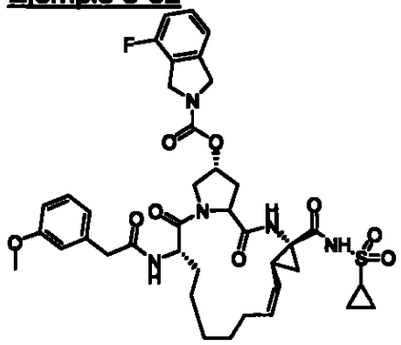
[1110] Síntesis de 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de (ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340156).



[1111] Se disolvió el material de partida (AR00334191, Ejemplo 3-55, 10 mg, 13,7 μmol) en 1 mL de 50 % TFA (DCM) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se concentró hasta secar, se tomó en acetonitrilo y se concentró nuevamente. Se repitió una vez más el proceso anterior para eliminar cualquier exceso de TFA. El residuo sólido resultante entonces se disolvió en DCE (137 □L), seguido por adición del cloruro ácido, cloruro de (4-Metoxi-fenil)-acetilo (2 gts) y DIEA (4 gts). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar , la reacción se cargó directamente sobre una Columna C-18 y se purificó con cromatografía de columna de fase inversa. El compuesto se purificó adicionalmente en cromatografía de gel de sílice de fase normal (eluyente = 40 % EtOAc/hexanos con ácido fórmico al 1 %) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (p, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 – 6,92 (m, 3H), 6,65 (dd, 2H), 5,68 (q, 1H), 5,40 (br s, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,78 – 4,46 (m, 7H), 4,43 – 4,24 (m, 2H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,68 (d, 3H), 3,21 (d, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,52 – 2,30 (m, 5H), 2,06 – 0,80 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 778,3 (M-1).

Ejemplo 3-82

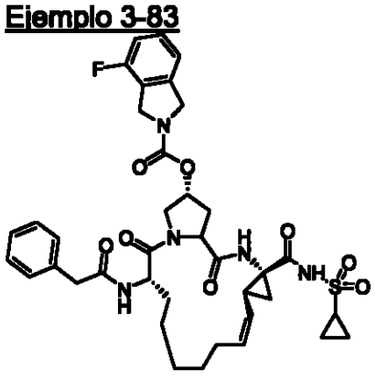


Compuesto AR00340178

[1112] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340178) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, salvo que se utilizó (cloruro de 3-Metoxi-fenil)-acetilo en reemplazo de (cloruro de 4-Metoxi-fenil)-acetilo ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD)

δ 7,32 (p, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 – 6,92 (m, 3H), 6,76 – 6,58 (m, 2H), 5,68 (q, 1H), 5,41 (br s, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,76 – 4,46 (m, 7H), 4,43 – 4,26 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,69 (d, 3H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,52 – 2,30 (m, 5H), 2,06 – 0,80 (m, 15H); MS (APCI-) m/z 778,3 (M-1).

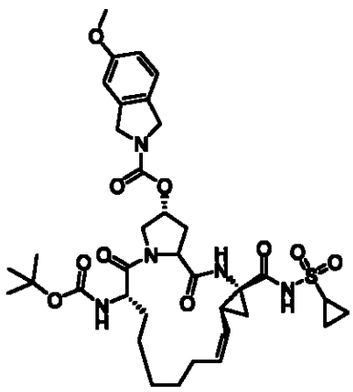
Ejemplo 3-83



Compuesto AR00340188

[1113] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-fenilacetilamino-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340188) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, salvo que se utilizó cloruro de fenil-acetilo en reemplazo de cloruro de (4-metoxi-fenil)-acetilo MS (APCI-) m/z 748,4 (M-1).

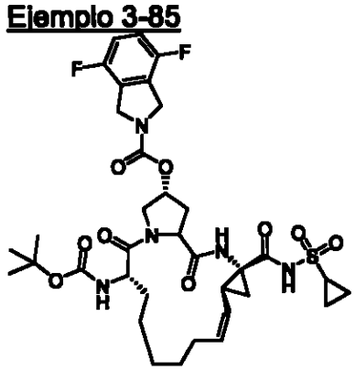
Ejemplo 3-84



Compuesto AR00334314

[1114] se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334314) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de manera similar a la descripta en : JOC, Vol. 53, No. 22, 1988, pp.5381-5383) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI-): 742,3 (M-1).

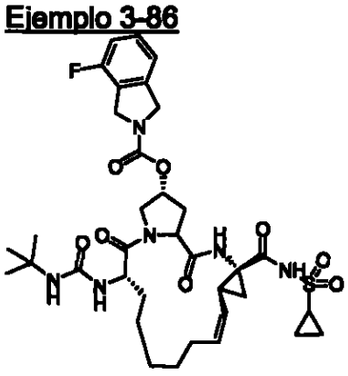
Ejemplo 3-85



Compuesto AR00334399

[1115] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,7-Difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334399) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 4,7-Difluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de manera similar a la descripta en : JOC, Vol. 53, No. 22, 1988, pp.5381-5383) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 2H), 5,69 (q, 1H), 5,42 (br s, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,83 – 4,57 (m, 6H), 4,51 (d, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,85 (t, 1H), 2,94 – 2,86 (m, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 1H), 2,55 – 2,28 (m, 4H), 1,89 – 1,70 (m, 3H), 1,65 – 1,22 (m, 10H), 1,18 – 0,96 (m, 10H), MS m/z (APCI-): 746,1 (M-1).

Ejemplo 3-86

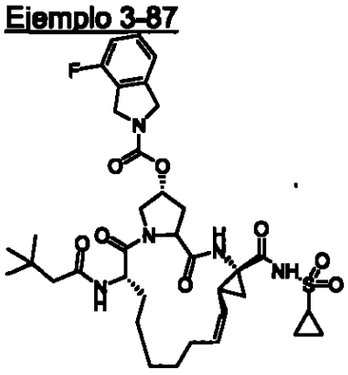


Compuesto AR00338066

[1116] Se sintetizó 14-(3-tert-butil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00338066) según los

procedimientos descritos en el Ejemplo 3-36, salvo que se utilizó 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,38 – 7,28 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,01 (p, 1H), 5,69 (q, 1H), 5,45 (br s, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,83 – 4,66 (m, 4H), 4,59 (q, 1 H), 4,49 (d, 1H), 4,37 – 4,17 (m, 2 H), 3,94 – 3,84 (m, 1 H), 3,72 (t, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,68 – 2,29 (m, 5 H), 2,09 – 1,22 (m, 11 H), 1,12 – 0,95 (m, 12H); MS (APCI-): m/z 729,3 (M-1).

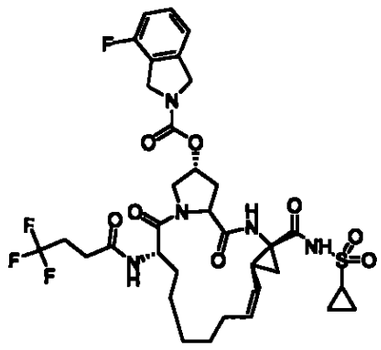
Ejemplo 3-87



Compuesto AR00338070

[1117] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-(3,3-dimetil-butirilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00338070) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, salvo que se utilizó cloruro de 3,3-dimetil-butirilo en reemplazo de cloruro de (4-metoxi-fenil)-acetilo MS (APCI-) m/z 728,3 (M-1).

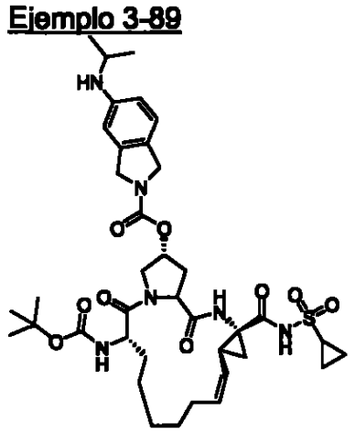
Ejemplo 3-88



Compuesto AR00338071

[1118] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(4,4,4-trifluoro-butirilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00338071) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, salvo que se utilizó cloruro de 4,4,4-trifluoro-butirilo en reemplazo cloruro de de (4-metoxi-fenil)-acetilo MS (APCI-) m/z 754,3 (M-1).

Ejemplo 3-89

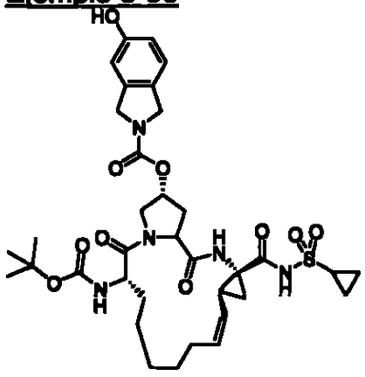


Compuesto AR00341649

[1119] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-

triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Isopropilamino-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00341649) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó (2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-il)-isopropil-amina (preparado de manera similar a la descripta en : Org. Letters, 2003, Vol. 5, No. 6, 793-796,) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (br d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 5,69 (q, 1H), 5,41 (br s, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 3H), 4,60 (t, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,80 – 3,68 (m, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 3H), 1,88 – 1,69 (m, 3H), 1,61 (t, 1H), 1,58 – 0,94 (m, 25H); MS (APCI-): m/z 770,1 (M-1).

Ejemplo 3-90

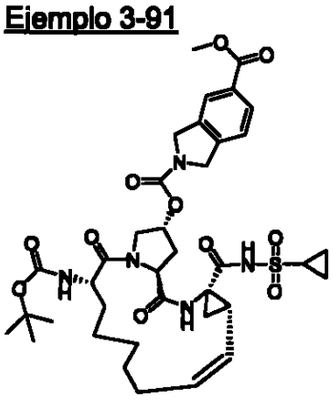


Compuesto AR00364936

[1120] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00364936) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que 2,3-Dihidro-1H-isoindol-

5-ol (preparado de manera similar a la descripta en : JOC, Vol. 53, No. 22, 1988, pp.5381-5383) se utilizó en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI-): 728,2 (M-1).

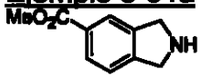
Ejemplo 3-91



Compuesto AR00365083

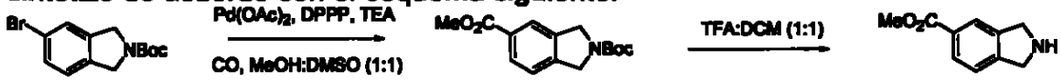
[1121] Se sintetizó 2-(14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il) éster 5-metil éster de ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2,5-dicarboxílico (Compuesto AR00365083) se sintetizó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-57, salvo se utilizó metil éster de ácido 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (preparado como se muestra en el Ejemplo 3-91a) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en el Paso 5 . MS m/z (APCI+): 672,2 (MH^+-Boc).

Ejemplo 3-91a



592

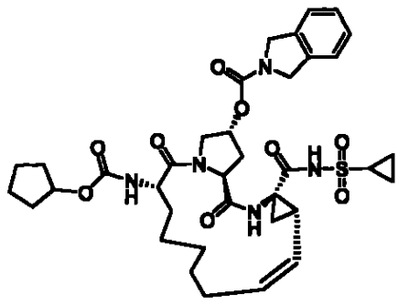
[1122] metil éster de ácido 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico se sintetizó de acuerdo con el esquema siguiente:



[1123] Se agitó una mezcla de ter-butiléster de ácido 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (200 mg, 0,67 mmol), $Pd(OAc)_2$ (30 mg, 0,2 equiv), DPPP (55 mg, 0,2 equiv), TEA (0,93 mL, 10 equiv) y MeOH:DMSO (1:1, 4 mL) por 16 h bajo CO (balón) a 80 °C. LC-MS y TLC (20% EtOAc-Hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para eliminar MeOH y se diluyó con EtOAc (10 mL), y se lavó con agua (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente = 20% EtOAc-Hexano), obteniéndose 2-tert-butil éster 5-metil éster de ácido 1,3-dihidro-isoindol-2,5-dicarboxílico puro (150 mg, 81 %). MS (APCI+): m/z 178,1 (MH^+-Boc).

[1124] El producto anterior fue eliminado del grupo protector por tratamiento con 50% TFA-DCM por 1h a 0°C - TA. La mezcla de reacción se concentró hasta secar, se volvió a disolver en DCM, y se neutralizó con solución NaHCO3 sat. La capa orgánica se separó , se secó y se concentró para dar el compuesto deseado como base libre , que se utilizó directamente en el paso de acoplamiento siguiente sin purificación adicional.

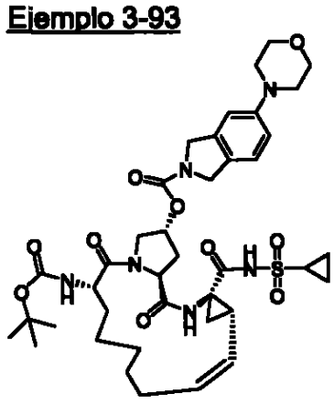
Ejemplo 3-92



Compuesto AR00333831

[1125] Se sintetizó 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00333831) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-5, salvo que 2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina . ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,36-7,22 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,74-5,60 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,20-5,03 (m, 1H), 4,80-4,54 (m, 6H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,70-2,31 (m, 4H), 1,92-0,98 (m, 24 H). MS m/z (APCI-): 724,4 (M-1).

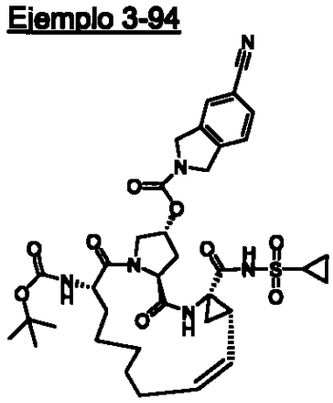
Ejemplo 3-93



Compuesto AR00340494

[1126] 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340494) se sintetizó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que 5-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de manera similar a la descripta en : J. Org. Chem. **2000**, 65, 1144-1157) se utilizó en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 7,80-7,22 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,00-6,81 (m, 2H), 5,45-(m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,40-1,45 (m, 3H), 1,40-1,21 (m, 10H), 0,98-0,61 (m, 4H). MS m/z (APCI+): 699,2 (MH^+-Boc).

Ejemplo 3-94

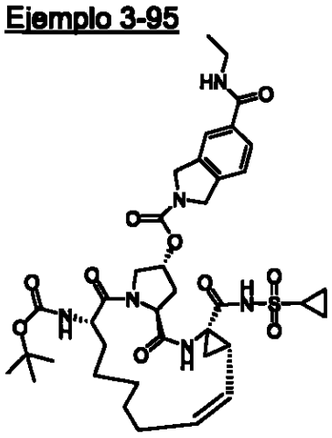


Compuesto AR00365082

[1127] 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Ciano-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365082) se sintetizó

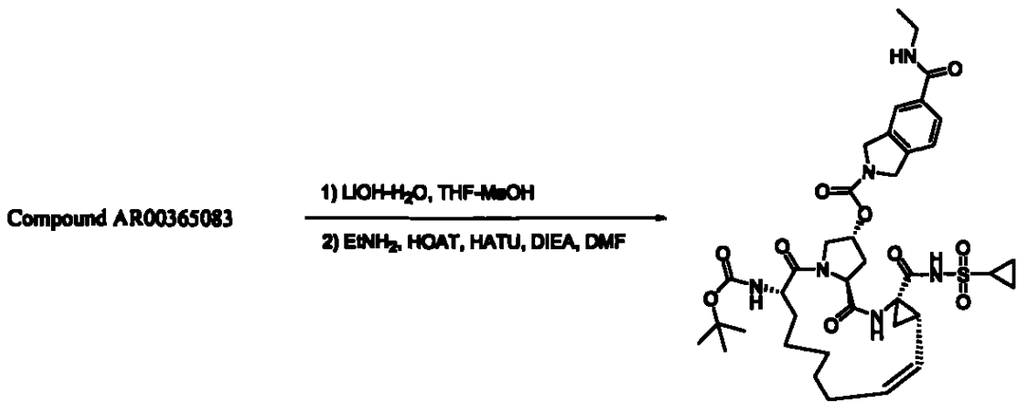
según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (preparado de manera similar a la descripta en : J. Org. Chem. 1998, 63, 8224-8228) se utilizó en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI+): 639,1 (MH^+-Boc).

Ejemplo 3-95



Compuesto AR00365252

[1128] 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Etilcarbamoil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365252) se sintetizó según los procedimientos descritos en el esquema siguiente:

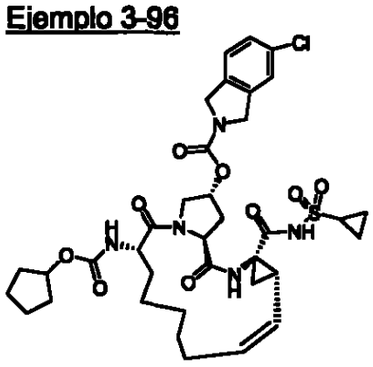


[1129] El compuesto AR00365083 (70 mg, 91 µmol), cuya síntesis se describió anteriormente en la presente documentación , se disolvió en una mezcla de THF: MeOH (2:1, 3 mL), seguido por adición de solución acuosa 1 mL de LiOH-H_2O. La reacción se agitó por 1h a temperatura ambiente LC-MS indicó que hidrólisis completa, la reacción se dejó continuar por otros 30 min antes de concentrarla, neutralizarla con 0,1N HCl y extraerla con 5 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó en cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente = 5 – 7 % MeOH-DCM) para obtener el producto de hidrólisis como un sólido blanco. MS (APCI+): m/z 658,1 (MH^+-Boc).

[1130] El producto del paso anterior (23 mg, 30 µmol) se disolvió en primer lugar en DMF anhidro (2 mL), seguido por adición de etilamina (3 equiv), HOAT (3 equiv), y HATU (3 equiv), y finalmente se agregó por goteo DIEA (6 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL).

La capa orgánica se secó , se concentró y el producto crudo se purificó por TLKC preparativa. MS (APCI+): 685,2 (MH^+-Boc).

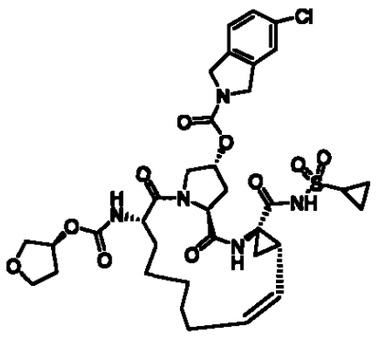
Ejemplo 3-96



Compuesto AR00334218

[1131] Se sintetizó 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334218) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-5, salvo que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina . ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,55 (bs, 1H), 7,19-7,33 (m, 3H), 5,63-5,73 (m, 2H), 5,27-5,34 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,52-4,72 (m, 5H), 4,48 (t, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 2H), 2,54 (bs, 1H), 2,24-2,44 (m, 3H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,13-1,57 (m, 18H), 0,91-1,09 (m, 4H). MS m/z 759,9 (M+1).

Ejemplo 3-97

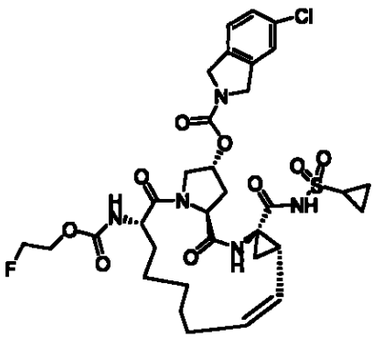


Compuesto AR00334220

[1132] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334220) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-16, salvo que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina . ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,57 (bs, 1H), 7,20-7,34 (m, 3H), 5,87-5,93 (m, 1H), 5,65 (q, 1H), 5,31 (bs, 1H), 5,23-5,29 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,44-4,71 (m, 5H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 4H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,30-3,42 (m, 1H), 2,76-2,89 (m, 2H), 2,54 (bs, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,13-1,56 (m, 8H), 0,90-1,10 (m, 4H). MS m/z 762,0 (M+1)

Ejemplo 3-98

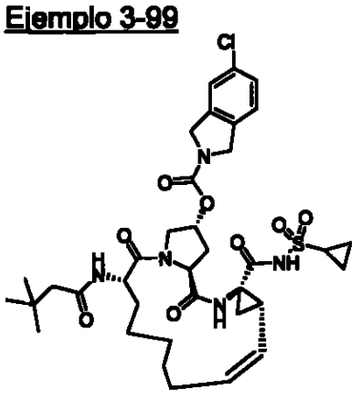
599



Compuesto AR00334222

[1133] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334222) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-28, salvo que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol . ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,53 (bs, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 5,93 (d, 1H), 5,67 (q, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,93-5,05 (m, 1H), 4,52-4,72 (m, 5H), 4,47 (t, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,25-4,36 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 2H), 3,65-3,96 (m, 2H), 2,76-2,89 (m, 2H), 2,54 (bs, 1H), 2,22-2,44 (m, 3H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,13-1,60 (m, 10H), 0,91-1,13 (m, 4H).. MS m/z 737,9 (M+1)

Ejemplo 3-99

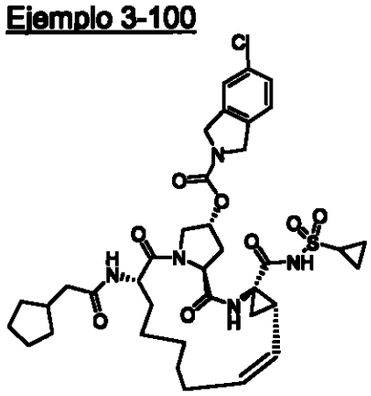


598

Compuesto AR00334225

[1134] Se sintetizó 4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-14-(3,3-dimetil-butirilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334225) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, salvo que se utilizó cloruro de 3,3-dimetil-butirilo en reemplazo de cloruro de (4-Metoxi-fenil)-acetilo y que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó en reemplazo de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol . ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,60 (bs, 1H), 7,15-7,33 (m, 3H), 6,54-6,65 (m, 1H), 5,63-5,73 (m, 1H), 5,33 (bs, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 4,53-4,65 (m, 3H), 4,39-4,48 (m, 2H), 4,28-4,38 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 1H), 2,54 (bs, 1H), 2,23-2,44 (m, 3H), 1,68-1,91 (m, 4H), 1,12-1,54 (m, 11H), 0,91-1,11 (m, 4H), 0,76-0,90 (m, 9H). MS m/z 746,2 (M+1)

Ejemplo 3-100

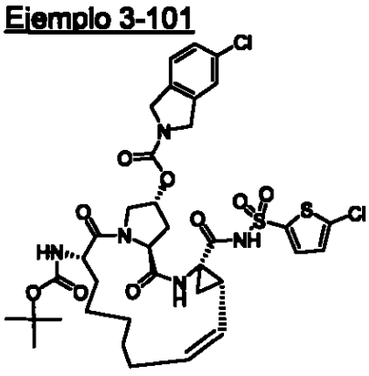


Compuesto AR00334226

[1135] Se sintetizó 14-(2-ciclopentil-acetilamino)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-

triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00334226) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, salvo que se utilizó cloruro de ciclopentil-acetilo en reemplazo de cloruro de (4-Metoxi-fenil)-acetilo, y que se utilizó 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol . ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,85 (bs, 1H), 6,95-7,30 (m, 3H), 5,87-6,02 (m, 1H), 5,63-5,79 (m, 1H), 5,43-5,52 (m, 1H), 4,93-5,08 (m, 1H), 4,52-4,85 (m, 5H), 4,31-4,52 (m, 1H), 3,79-3,95 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,14 (q, 1H), 2,90 (bs, 1H), 2,37-2,63 (m, 3H), 2,14-2,29 (m, 1H),1,73-2,12 (m, 6H), 1,16-1,74 (m, 13H), 0,96-1,16 (m, 4H), 0,68-0,96 (m, 9H). MS m/z 758,2 (M+1).

Ejemplo 3-101

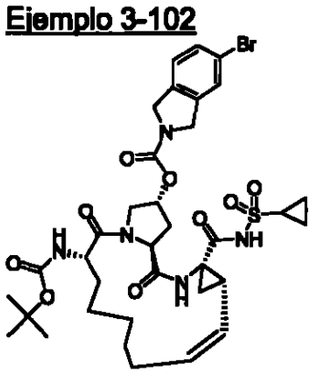


Compuesto AR00340173

[1136] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340173) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico en reemplazo de ciclopropansulfonamida, y que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se

utilizó en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol . ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,07 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,16-7,32 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 5,86 (bs, 1H), 5,27-5,39 (m, 2H), 4,81-4,92 (m, 1H), 4,58-4,64 (m, 2H), 4,51-4,58 (m, 2H), 4,44 (t, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 2,47 (bs, 1H), 2,16-2,41 (m, 3H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,47-1,57 (m, 2H), 1,07-1,47 (m, 17H). MS m/z 724,1 (M+1-Boc)

Ejemplo 3-102

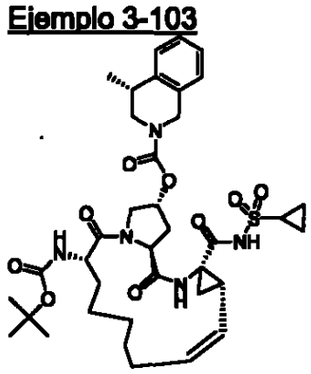


Compuesto AR00340526

[1137] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340526) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,31 (bs, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 6,99-7,32 (m, 3H), 5,70 (q, 1H), 5,42-5,49 (m, 1H), 5,06-5,13 (m, 1H), 4,99 (t, 1H), 4,52-4,78 (m, 5H), 4,32-4,44 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 2,85-

2,94 (m, 1H), 2,40-2,64 (m, 3H), 2,20-2,32 (m, 1H),1,68-1,97 (m, 4H), 1,17-1,67 (m, 16H), 1,01-1,17 (m, 3H), 0,80-0,98 (m, 2H). MS m/z 694,0 (M+1-Boc).

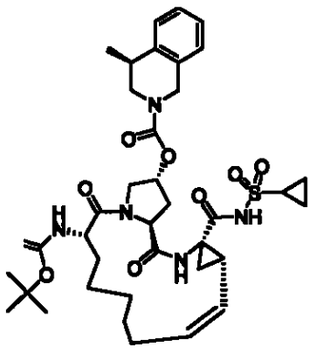
Ejemplo 3-103



Compuesto AR00333462

[1138] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4*R*-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00333462) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, salvo que 4*R*-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (preparado de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo 1-17a, salvo que se usó material de partida enantioméricamente puro en lugar de racémico) en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina , MS m/z 642,2 (M+1-Boc).

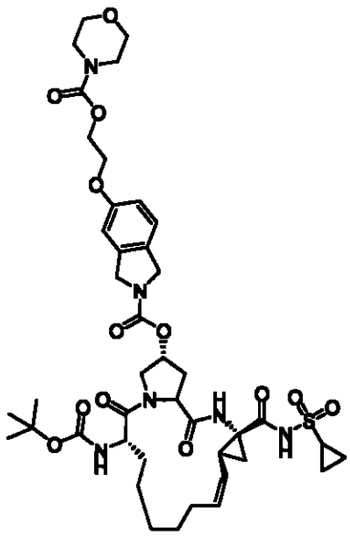
Ejemplo 3-104



Compuesto AR00333463

[1139] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster de ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4*S*-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto AR00333463) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, salvo que se utilizó 4*S*-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (preparada de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo 1-17a, salvo que se usó material de partida enantioméricamente puro en lugar de racémico) en reemplazo de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, MS m/z 642,2 (M+1-Boc).

Ejemplo 3-105

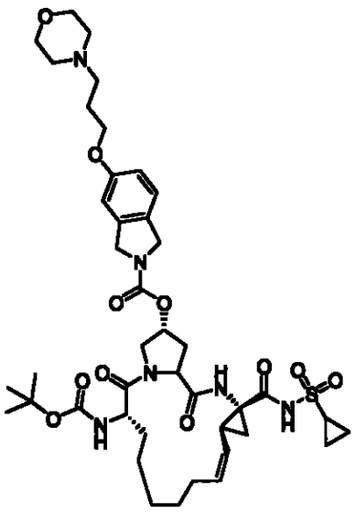


Compuesto AR00345032

[1140] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-[2-(Morfolina-4-carboniloxi)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00345032) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo se utilizó que 2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil éster de ácido morfolin-4-carboxílico (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol . MS (APCI-): m/z 885,4 (M-1).

Ejemplo 3-106

606

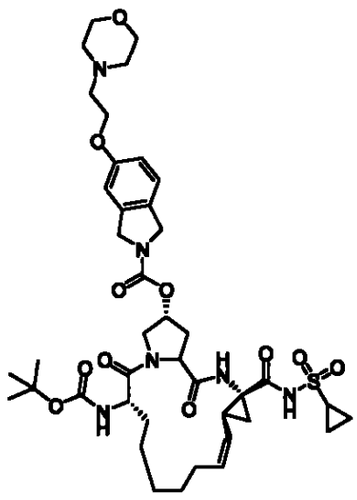


Compuesto AR00345075

[1141] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00345075) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 5-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol, MS (APCI-): m/z 855,6 (M-1).

Ejemplo 3-107

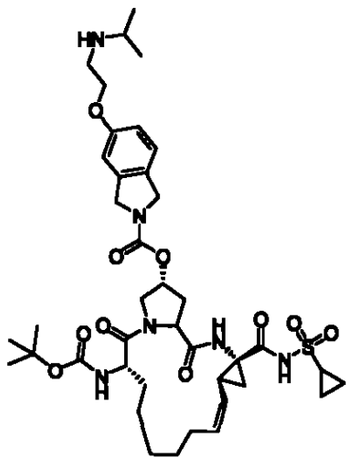
605



Compuesto AR00345090

[1142] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)- 5-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00345090) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó 5-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS (APCI-): m/z 841,5 (M-1).

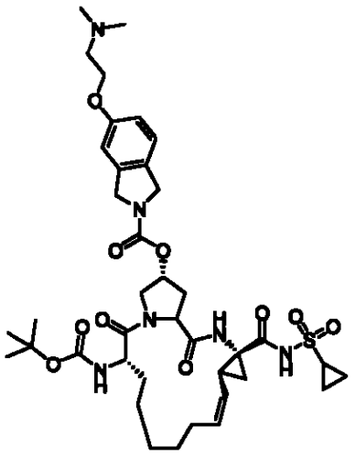
Ejemplo 3-108



Compuesto AR00345094

[1143] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00345094) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó [2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil]-isopropil-amina (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol, MS (APCI-): m/z 813,5 (M-1).

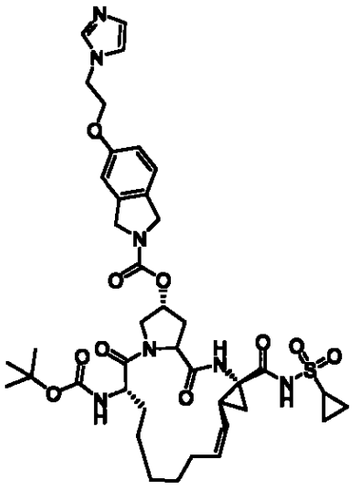
Ejemplo 3-109



Compuesto AR00345095

[1144] 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00345095) se sintetizó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que se utilizó [2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil]-dimetil-amina (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol, MS (APCI-): m/z 799,5 (M-1).

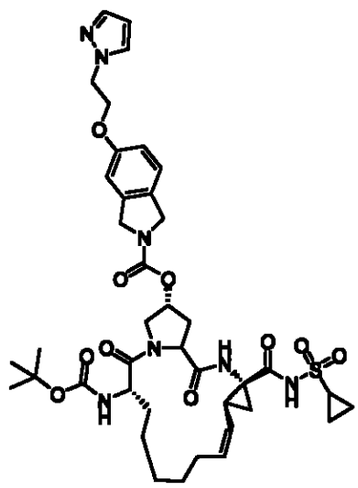
Ejemplo 3-110



Compuesto AR00345096

[1145] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00345096) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que 5-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol , MS (APCI-): *m/z* 822,5 (M-1).

Ejemplo 3-111

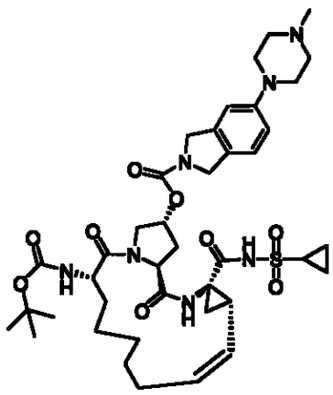


Compuesto AR00364924

[1146] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Pirazol-1-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00364924) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, salvo que 5-(2-Pirazol-1-il-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, preparación método D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó en reemplazo de 2,3-dihidro-1H-isoindol, MS (APCI-): m/z 742,1 [(M-100)+18].

Ejemplo 3-112

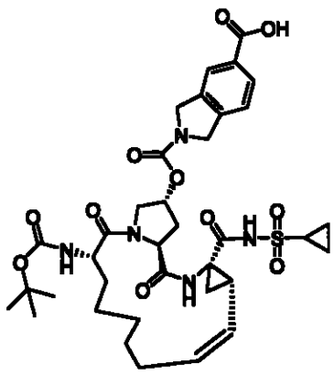
612



Compuesto AR00340495

[1147] 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00340495) se sintetizó en forma similar a la descrita en el Ejemplo 3-57, sustituyendo 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en el Paso 5 con 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de manera similar a la descripta en : J. Org. Chem. **2000**, 65, 1144-1157). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): 7,72-7,40 (m, 1H), 7,22-7,05 (m, 1H), 6,95-6,70 (m, 2H), 5,55-5,45 (m, 1H), 5,35-5,22 (m, 2H), 4,62-4,50 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,30-4,08 (m, 2H), 4,0-3,89 (m, 1H), 3,10 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,33-2,20 (m, 6H), 1,85-1,50 (m, 5H), 1,42-1,0 (m, 14H), 0,82-0,55 (m, 4H). MS (APCI+): 712,3 (MH^+ - Boc)

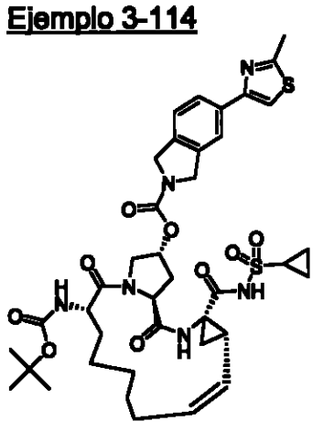
Ejemplo 3-113



Compuesto AR00365084

[1148] Se sintetizó 2-(14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il) éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2,5-dicarboxílico (Compuesto AR00365084) de acuerdo con procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3-91, salvo que el producto AR00365083 de tal ejemplo se hidrolizó adicionalmente con LiOH en Una mezcla de THF-MeOH-H_2O para obtener AR00365084, MS: 658 (M – Boc).

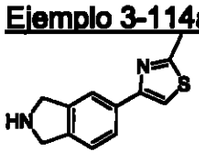
Ejemplo 3-114



Compuesto AR00364989

[1149] 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00364989) se sintetizó en forma similar a la descrita en el Ejemplo 3-57, sustituyendo 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en el Paso 5 con 5-(2-Metil-tiazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10,69 (bs, 1H) 8,32 (bs, 1H), 7,94 (d, 1H) 7,88 (d, 1H) 7,70 (d, 1H) 7,34 (dd, 1H) 6,08-6,16 (m, 1H), 5,69 (q, 1H) 5,45 (bs, 1H) 5,00 (t, 1H) 4,58-4,81 (m, 5H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,33-2,54 (m, 3H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,75 (dd, 1H) 1,17-1,63 (m, 20H), 1,06-1,17 (m, 1H), 0,94-1,06 (m, 2H). MS m/z 711,2 (M+1-100).

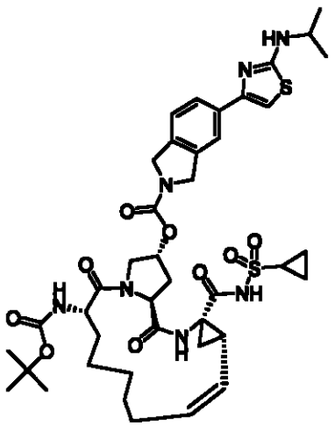
Ejemplo 3-114a



[1150] La síntesis de 5-(2-Metil-tiazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol se preparó siguiendo los experimentos de los pasos A a F en el Ejemplo 3-115a, utilizando tioacetamida en el Paso E.

Ejemplo 3-115

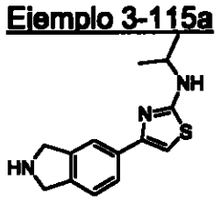
615



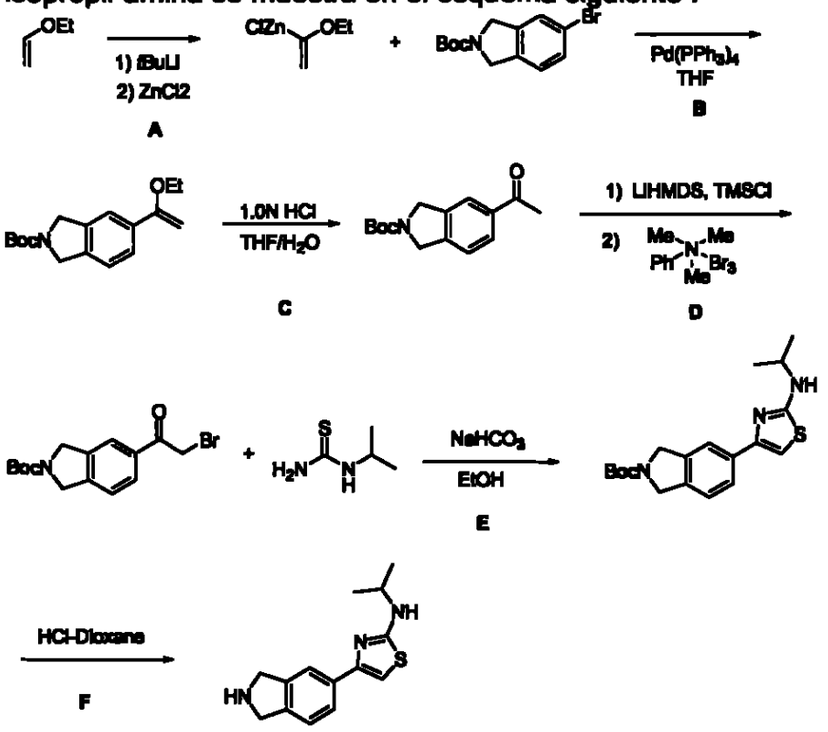
Compuesto AR00365019

[1151] Se sintetizó 14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Isopropilamino-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00365019) en forma similar a la descrita en el Ejemplo 3-57, sustituyendo 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en el Paso 5 con [4-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-il)-tiazol-2-il]-isopropil-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10,69 (bs, 1H), 8,27-8,36 (m, 1H), 7,28-7,50 (m, 2H) 7,01-7,20 (m, 1H), 6,08-6,15 (m, 1H), 5,70 (q, 1H) 4,45 (bs, 1H) 4,94-5,05 (m, 1H), 4,68-4,76 (m, 4H), 4,59-4,64 (m, 1H) 4,45-4,53 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H) 3,65-3,76 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,63 (bs, 1H), 2,32-2,54 (m, 3H), 1,80-1,94 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H) 1,05-1,65 (m, 19H) 0,95-1,05 (m, 2H). MS m/z 754,2 (M+1-100).

Ejemplo 3-115a



[1152] La síntesis de [4-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-il)-tiazol-2-il]-isopropil-amina se muestra en el esquema siguiente :



[1153] A. Se agregó *t*-BuLi (0,79 ml, 1,34 mmol) por goteo una solución de 4 ml THF y 1ml etil viniléter a -78C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Se agregó por goteo una solución 0,5 M de $ZnCl_2$ en THF (3,02 ml, 1,51 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Esta mezcla se usó sin purificación adicional.

[1154] B. Se canuló una especie de zinc vinílico crudo del paso a una solución de bromuro de arilo (0,200 g, 0,67 mmol) y $Pd(PF_3)_4$ (39 mg, 0,33 mmol) disuelto en THF bajo N_2. La reacción se calentó a 50°C por 36 horas, y

entonces se filtró a través de un tapón de Al_2O_3 con ayuda de EtOAc y se concentró para dar un aceite que se usó sin purificación adicional.

[1155] C. El aceite crudo del paso B se disolvió en THF (2 ml) y 1,0N HCl (2ml) y se agitó por 1 hora. La reacción se tomó en EtOAc y se separó , y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un aceite anaranjado. Este aceite se cromatografió con 5:1 hex:EtOAc para obtener un sólido blanco (95 mg, 54%)

[1156] D. A una solución de 1,0 M LiHMDS (4,0 ml, 4,0 mmol) bajo N_2 a -78C, se agregó TMSCl (3,38 ml, 26,6 mmol) por goteo. Se agregó a esta solución la cetona del paso C en 3ml THF. La reacción se agitó a –78°C por 30 minutos y se calentó a 0°C. Se agregó PTTB (1,10g, 2,93 mmol) y la reacción se agitó por 30 minutos a 0°C, concentrándose en un sólido que se tomó en EtOAc y agua. El producto orgánico se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el aceite se purificó con 5:1 Hex:EtOAc para obtener un sólido amarillo (0,64g, 71%).

[1157] E. Se calentó a reflujo una lechada de la bromocetona (75 mg, 0,22 mmol), Na_2CO_3 (37 mg, 0,44 mmol) y 1-isopropil tiourea (26 mg, 22 mmol) en EtOH por 30 minutos. La reacción se tomó en EtOAc y se separó , y la capa orgánica se lavó con NaHCO3 sat. y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un aceite amarillo. El aceite se purificó con 3:1 Hex:MTBE para obtener un aceite límpido (77 mg, 97%).

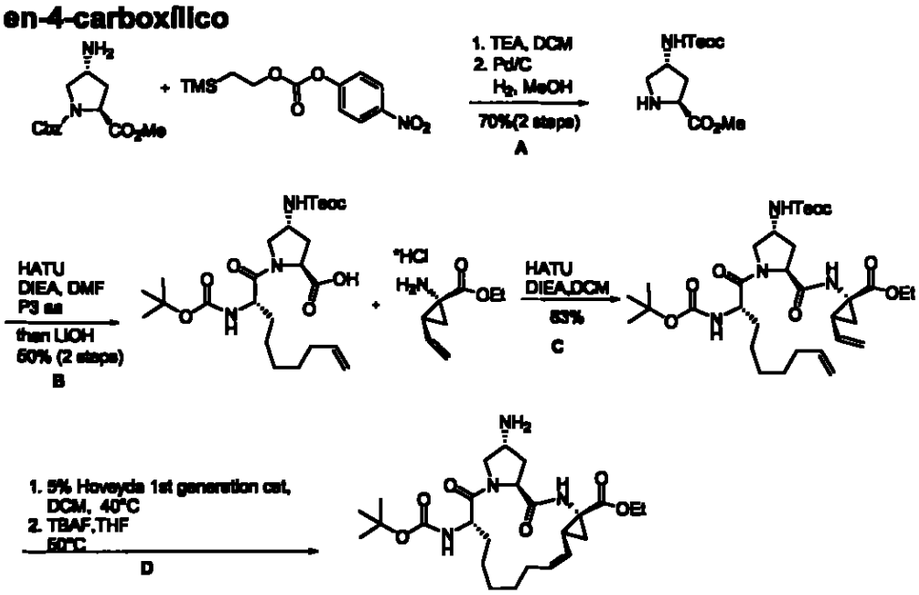
[1158] F. La Boc-amina del paso E se agitó en 4N HCl/dioxano (2,0 ml) por una hora y se concentró en un sólido blanco. Este sólido se tomó en 0,1N HCl y se lavó con DCM. La capa acuosa se basificó con 1,0N NaOH y se

extrajo con DCM, se secó , y se concentró y se utilizó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario Aminoprolina Macrocíclico:

Ejemplo 4-1:

Síntesis de etil éster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-18-amino-14-*terc*-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico



[1159] **A.** A una solución de clorhidrato de (2*S*, 4*R*)-4-amino-1-[benziloxicarbonil]pirrolidina-2-metilcarboxlato (2,00 g, 2,34 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se agregó carbonato de 2-(trimetilsilil)etil *p*-nitrofenilo (1,98 g, 6,99 mmol) y trietilamina (1,81 ml, 13,34 mmol). La reacción se agitó por 3 días, se colocó sobre gel de sílice y el producto se eluyó con EtOAc/hexanos 40% para obtener un aceite incoloro. El aceite se disolvió en metanol (20 ml) y se agitó con 10% paladio sobre carbón bajo a balón de gas de hidrógeno.

Después de agitar por 4 h, la reacción se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió en HCl acuoso 1N (75 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (75 ml). La capa acuosa se basificó por agregado de hidróxido de sodio y nuevamente se extrajo con cloruro de metileno (100ml). Se combinaron ambas extracciones orgánicas, se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con metanol / cloruro de metileno 10% para obtener un sólido amarronado (1,29 g, 70%). LCMS=289(H+).

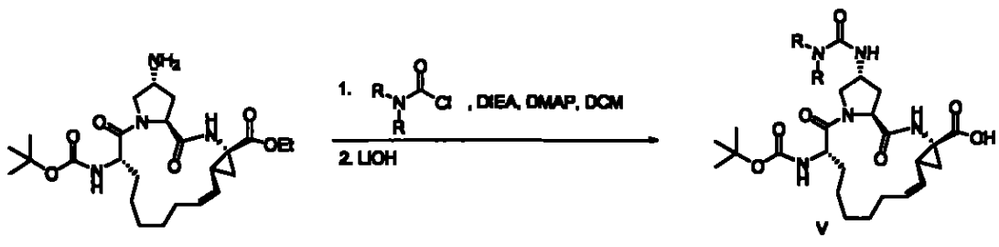
[1160] B Se agitó durante la noche una solución de metil éster del ácido 4(*R*)-(2-trimetilsililetilo carbonilamino)-pirrolidina-2(*S*)-carboxílico (1,29 g, 4,50 mmol), 2(*S*) -*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoico (1,22 g, 4,51 mmol), HATU (2,06 g, 5,41 mmol) y diisopropiletilamina (1,18 ml, 6,76 mmol) en dimetilformamida (10 ml). La reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCL acuoso 1N (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice permitió obtener un aceite que se agitó con hidróxido de litio (0,28 g, 6,76 mmol) en metanol (5 ml) por 2 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con HCL acuoso 1N, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1,2 g (49%) de El producto.

[1161] C Se agregó una solución de 4N HCl/dioano (2,87 ml, 11,46 mmol) a etil éster del ácido 1(*R*)-*tert*-butoxicarbonilamino-2(*S*)-vinil-ciclopropanecarboxílico (0,70 g, 2,75 mmol). Después de agitar por 2 h, la reacción se concentró para obtener un sólido. A este sólido se agregó ácido 1-(2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(*R*)-(2-trimetilsililetil carbonilamino)-pirrolidina-2(S)-carboxílico (1,21 g, 2,29 mmol), HATU (1,05 g,

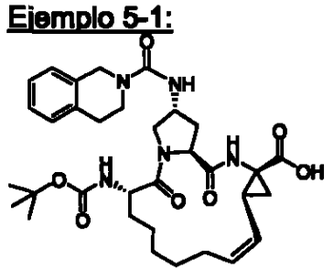
2,75 mmol) y diisopropiletilamina (1,60 ml, 9,17 mmol) y cloruro de metileno (10 ml) y la reacción se agitó por 18 h a temperatura ambiente. La reacción se colocó sobre gel de sílice y se eluyó con una solución de 50% acetato de etilo/hexanos para obtener el producto como un aceite incoloro (1,27 g, 83%). 665(H+)

[1162] D Una solución de etil éster del ácido 1-{[1-(2(*S*) -*tert*-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(*R*)-(2-trimetilsililetil carbonilamino)-pirrolidina-2(*S*)-carbonil]-amino}-2(*S*)-vinil-ciclopropan-1-(*R*)-carboxílico (1,27 g, 1,91 mmol) en cloruro de metileno (195 ml) fue desgasificada por 1 h por burbujeo de N_2 a través de la solución. Se agregó dicloro(*o*-isopropoxifenil-metien)(triciclohexilfosfina)rutenio (II) (0,057 g, 0, 096 mmol) y la reacción se agitó a 40°C por 16h. La reacción se concentró, se colocó sobre gel de sílice y se eluyó con 50% acetato de etilo/hexanos. El aceite resultante se trató con TBAF (1,0 M en THF, 2,87 ml) y se calentó a 50°C por 4 h. La reacción se colocó sobre gel de sílice y se eluyó con 20% metanol/cloruro de metileno para obtener un sólido tostado (0,65 g, 69%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,06-1,66 (m, 17 H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,65-2,75 (M, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,78 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,20 (t, J=8,1 Hz, 1H), 5,34 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,47 (dt, J=4,5, 10,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H). 493(H+).

Preparación de Compuestos con la estructura general V

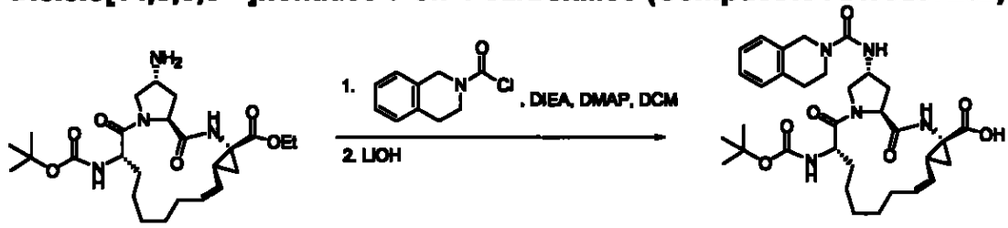


Ejemplo 5-1:



Compuesto AR00287262

Síntesis de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-*tert*-butoxicarbonilamino-18-[(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00287262)

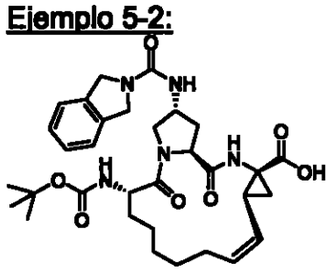


[1163] Se agitaron conjuntamente una solución de cloruro de 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonilo (0,030 g, 0,152 mmol), etil éster del ácido (1*S*,4*R*,6*S*,14*S*,18*R*)-18-amino-14-*tert*-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (0,025 g, 0,050 mmol), DIEA (0,027 ml, 0,153 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en cloruro de metileno (0,3 ml) por 18h. La reacción se colocó sobre gel de sílice y el

producto se eluyó con acetona/hexanos 40% y se aisló como un sólido blanco. El sólido se disolvió en metanol y se trató con hidróxido de litio (0,011 g, 0,254 mmol) y 1 gota de agua. Después de agitar por 5 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 ml), se lavó con HCl 1N acuoso (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS =624 (MH+).

[1164] El compuesto siguiente se preparó también con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5-1, sustituyendo cloruro de 1,3-dihidro-isoindol-2-carbonilo por cloruro de 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonilo LCMS=610(H+)

Ejemplo 5-2:

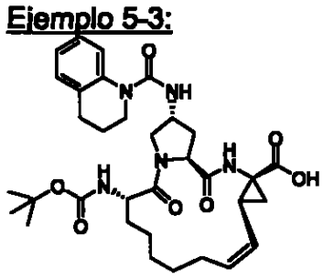


Compuesto AR00298980

[1165] Se preparó Ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-[(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00298980) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 5-1, sustituyendo cloruro de 3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonilo con cloruro de 1,3-Dihidro-isoindol-2-carbonilo MS m/e 608,2 (M-1).

623

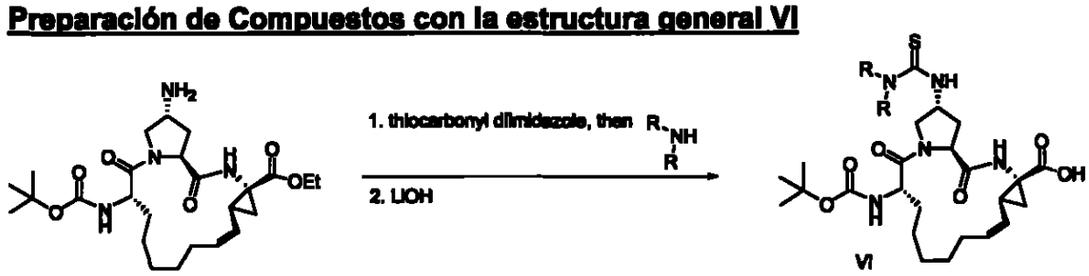
Ejemplo 5-3:



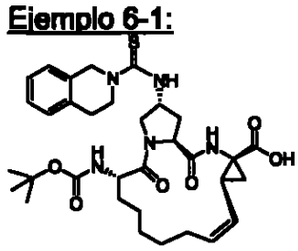
Compuesto AR00304160

[1166] Se preparó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-[(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304160) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 5-1, sustituyendo cloruro de 3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonilo con cloruro de 3,4-Dihidro-2H-quinolin-1-carbonilo MS m/e 524,3 (M^++1-100).

Preparación de Compuestos con la estructura general VI



Ejemplo 6-1:



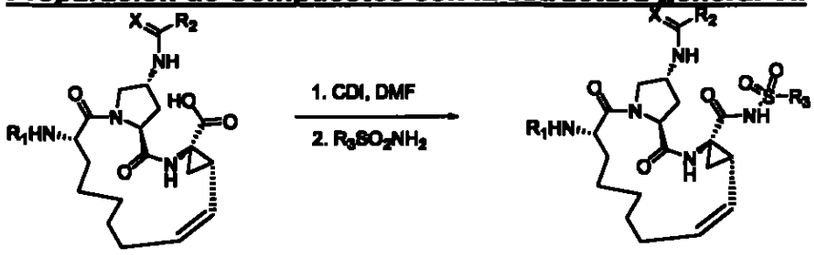
Compuesto AR00304010

802

624

[1167] Se preparó ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-tert-Butoxicarbonilamino-18-[(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbotioil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-4-carboxílico (Compuesto AR00304010) utilizando el mismo procedimiento descrito en el Paso 4 del Ejemplo 1-2, salvo que el carbonilo dilmidazol fue sustituido por tiocarbonilo diimidazol. LCMS=640(H+). MS m/e 640,1 (M^++1).

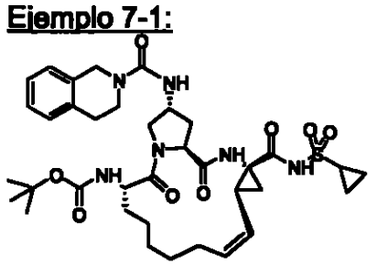
Preparación de Compuestos con la estructura general VII



(X = O, S)

VII

Ejemplo 7-1:



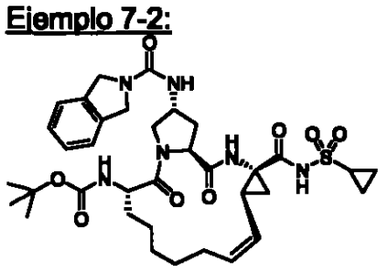
Compuesto AR00287266

[1168] Se preparó ter-butiléster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-(4-Ciclopropansulfonilaminocarbonil-18-[(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il)-carbámico (Compuesto AR00287266) según los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, partiendo del ácido preparado según los procedimientos descritos en el Ejemplo 5-1, MS m/e 727,0 (M^++1).

629

625

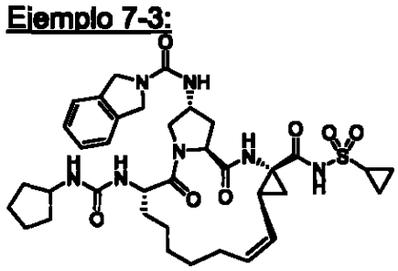
Ejemplo 7-2:



Compuesto AR00304008

[1169] Se preparó Ter-butiléster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-(4-Ciclopropansulfonilaminocarbonil-18-[(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il}-carbámico (Compuesto AR00304008) según los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, partiendo del ácido preparado según los procedimientos descritos en el Ejemplo 5-2, MS m/e 613,2 (M^++1-100).

Ejemplo 7-3:

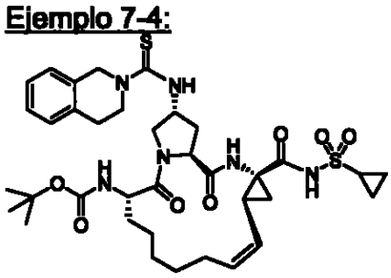


Compuesto AR00304014

[1170] Se preparó [14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il]-amida del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto AR00304014) según los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2-24, comenzando con la

acilsulfonamida preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 7-4, MS m/e 724,2 (M^++1).

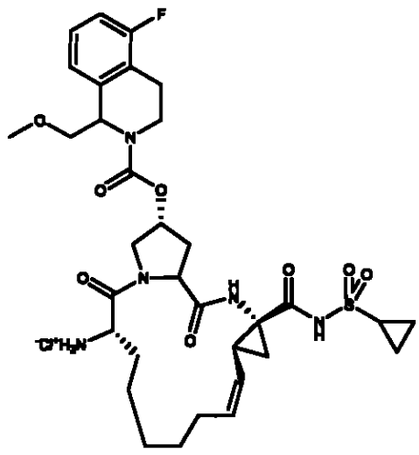
Ejemplo 7-4:



Compuesto AR00304012

[1171] Se preparó Ter-butiléster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-[4-Ciclopropansulfonilaminocarbonil-18-[(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbotioil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il]-carbámico o (Compuesto AR00304012) según los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, comenzando con el ácido preparado según los procedimientos descritos en el Ejemplo 6-1, MS m/e 743,0 (M^++1).

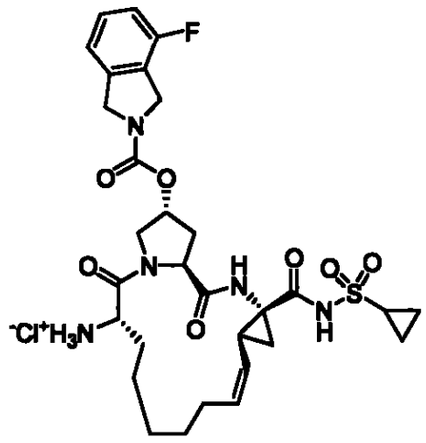
Ejemplo 7-5



AR00424775

[1172] Se sintetizó 14-amino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Fluoro-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, HCl sal (Compuesto AR00424775) tomando AR00335293 (84 mg) en 0,5 mL de 4 M HCl/Dioxano y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción entonces se concentró y se tomó en acetonitrilo por nuevamente concentración. La sal de clorhidrato luego se secó durante la noche en una bomba de alto vacío para obtener el producto como un éster sólido blanco 80 mg. + APCI MS m/z 690,1 (M+1).

Ejemplo 7-6



AR00424874

[1173] Se sintetizó 14-amino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-18-iléster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico, sal HCl (Compuesto AR00424874) AR00334191 (98 mg) se tomó en 0,5 mL de 4 M HCl/Dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción entonces se concentró y se tomó nuevamente en acetonitrilo por concentración. La sal de clorhidrato luego se secó durante la noche en una bomba de alto vacío para obtener el producto como un sólido blanco (89 mg). + APCI MS m/z 632,1 (M+1).

Ejemplo 8

Ensayo con las proteasas NS3-NS4A

Formación del complejo de NS3 con NS4A-2

[1174] Se diluyó NS3 de longitud completa de *E. coli* o Baculovirus recombinante hasta 3,33 μM con solución amortiguadora de ensayo y el material fue transferido a un tubo Eppendorf y se colocó en baño de agua en

refrigerador a 4 °C. Se agregó la cantidad apropiada de NS4A-2 8,3 mM en solución amortiguadora de ensayo a un volumen igual de NS3 en el paso 2.1.1 (factor de conversión - 3,8 mg/272 µl de solución amortiguadora de ensayo). El material fue transferido a un tubo Eppendorf y luego se colocó en baño de agua en refrigerador a 4 °C.

[1175] Después de equilibrar a 4 °C, se combinaron volúmenes iguales de soluciones de NS3 y NS4A-2 en un tubo Eppendorf, se mezcló suavemente con un pipeteador manual y la mezcla se incubó durante 15 minutos en el baño de agua a 4 °C. Las concentraciones finales en la mezcla fueron 1,67 µM para NS3, 4,15 mM para NS4A-2 (un *exceso molar de 2485 veces NS4A-2*).

[1176] Después de 15 minutos a 4 °C, se retiró el tubo Eppendorf con NS3/NS4A-2 y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se tomaron alícuotas de volúmenes apropiados de NS3/NS4A-2 y se guardaron a -80 °C (NS3 de *E. coli* a 2 nM en el ensayo, alícuota de 25 µl. NS3 de BV a 3 nM en el ensayo, alícuota de 30 µl).

Ensayo de inhibición de NS3

[1177] Paso 2.2.5. Los compuestos de prueba se disolvieron hasta 10 mM en DMSO luego se diluyeron hasta 2,5 mM (1:4) en DMSO. Típicamente, los compuestos se agregaron a una placa de ensayo a una concentración de 2,5 mM, obteniéndose después de la dilución una concentración inicial de 50 microM en la curva del ensayo de inhibición. Los compuestos se diluyeron en serie en solución amortiguadora de ensayo para proveer soluciones de prueba a concentraciones más bajas.

[1178] Paso 2.2.6. El NS3/NS4A-2 de *E. coli* se diluyó hasta NS3 4 nM (1:417,5 de una solución madre 1,67 µM – 18 µl de solución madre 1,67 µM +

7497 µl de solución amortiguadora de ensayo).

[1179] El NS3/NS4A-2 de BV se diluyó hasta NS3 6 nM (1:278,3 de solución madre 1,67 µM – 24 µl de solución madre 1,67 µM + 6655 µl de solución amortiguadora de ensayo).

[1180] Paso 2.2.7. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y tomando la precaución de no introducir burbujas en la placa, se agregaron 50 µl de solución amortiguadora de ensayo a cavidades A01-H01 de una placa de almacenamiento de polipropileno de 96 cavidades negra Costar.

[1181] Paso 2.2.8. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y tomando la precaución de no introducir burbujas en la placa, se agregaron 50 µl de NS3/NS4A-2 diluido del paso 2.2.6 a cavidades A02-H12 de la placa del paso 2.2.7.

[1182] Paso 2.2.9. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y tomando la precaución de no introducir burbujas en la placa, se transfirieron 25 µl de las cavidades de la placa de dilución de droga del paso 2.2.5 a las correspondientes cavidades de la placa de ensayo del paso 2.2.8. Se cambiaron las puntas del pipeteador de múltiples canales para cada fila de compuestos transferidos.

[1183] Paso 2.2.10. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y tomando la precaución de no introducir burbujas en la placa, se mezcló el contenido de las cavidades de la placa de ensayo del paso 2.2.9 aspirando y liberando cinco veces 35 µl de los 75 µl de cada cavidad. Se cambiaron las puntas del pipeteador de múltiples canales para cada fila de cavidades mezcladas.

[1184] Paso 2.2.11. La placa se cubrió con una tapa para placas de

poliestireno y la placa del paso 2.2.10 que contenía proteasa NS3 y compuestos de prueba se preincubó durante 10 minutos a temperatura ambiente.

[1185] Mientras se preincuba la placa del paso 2.2.11, el sustrato RETS1 se diluyó en un tubo para centrífuga de polipropileno de 15 ml. El sustrato RETS1 se diluyó hasta 8 μM (1:80,75 de solución madre 646 μM - 65 μl de solución madre 646 μM + 5184 μl de solución amortiguadora de ensayo).

[1186] Una vez finalizada la preincubación de la placa del paso 2.2.11, y usando el pipeteador manual de múltiples canales, se agregaron 25 μl de sustrato a todas las cavidades de la placa. Se mezclaron rápidamente los contenidos de las cavidades, como en el paso 2.2.10, pero mezclando 65 μl de los 100 μl contenidos en las cavidades.

[1187] La placa se leyó en modalidad cinética con el lector de placas SpectraMáx Gemini XS de Molecular Devices. Ajustes de lectura: Tiempo de lectura: 30 minutos, Intervalo: 36 segundos, Lecturas: 51, Excitación λ: 335 nm, Emisión λ: 495 nm, corte: 475 nm, Mezclado automático: desactivado, Calibración: una vez, PMT: alto, Lecturas/cavidad: 6, Vmáx pts: 21 ó 28/51 dependiendo de la extensión de la linealidad de la reacción.

[1188] Se determinaron los valores de las IC_{50} usando una ecuación de ajuste de la curva de cuatro parámetros y se convirtieron en valores de Ki usando las siguientes Km:

NS3 de longitud completa de *E. Coli*: 2.03 μM

NS3 de longitud completa de BV: 1,74 μM

donde $Ki = IC_{50}/(1+[S]/Km))$

<u>Cuantificación por ELISA de la proteína marcadora seleccionable, neomicina</u>

fosfotransferasa II (NPTII) en el replicón subgenómico del HCV, GS4.3

[1189]El replicón subgenómico del HCV (I377/NS3-3', Nº Acceso AJ242652), mantenido de forma estable en células de hepatoma HuH-7, fue creado por Lohmann *et al. Science* 285: 110-113 (1999). El cultivo celular que contiene al replicón, denominado GS4.3, se obtuvo del Dr. Christoph Seeger del *Institute for Cancer Research*, Fox Chase Cancer Center, Filadelfia, Pennsylvania.

[1190]Las células GS4.3 se mantuvieron a 37 ºC, CO_2 5%, en DMEM (Gibco 11965-092) suplementado con L-glutamina 200 mM (100X) (Gibco25030-081), aminoácidos no esenciales (NEAA)(Biowhittaker 13-114E), suero fetal bovino (FBS)(Hyclone SH3007.03) inactivado por calor (HI) y geneticina 750 µg/ml (G418)(Gibco 10131-035). Las células se subdividieron1:3 ó 4 cada 2-3 días.

[1191]Veinticuatro horas antes del ensayo, las células GS4.3 se recolectaron, contaron y plaquearon en placas de 96 cavidades (Costar 3585) a razón de 7500 células/cavidad en 100 µl de medio de mantenimiento estándar (anterior) y se incubaron bajo las condiciones indicadas previamente. Para iniciar el ensayo, se retiró medio de cultivo, las células se lavaron una vez con PBS (Gibco 10010-023) y se agregaron 90 µl de medio de ensayo (DMEM, L-glutamina, NEAA, HI FBS 10%, sin G418). Los inhibidores se obtuvieron como una solución madre 10X en medio de ensayo, (diluciones 3X a partir de 10 µM hasta una concentración final de 56 pM, una concentración final de DMSO del 1%), se agregaron 10 µl para duplicar las cavidades, las placas se agitaron para mezclar y se incubaron como se indicó previamente durante 72 hs.

[1192]Se obtuvo un conjunto de elementos NPTII para ELISA de AGDIA, Inc. (*Compound direct ELISA test system for Neomycine Phosphotransferase II*, PSP 73000/4800). Se utilizaron las instrucciones del proveedor, con algunas modificaciones. Se obtuvo solución amortiguadora de lisis PEB-1 10X que incluía PMSF 500 µM (Sigma P7626, solución madre 50 mM en isopropanol). Después de 72 hs de incubación, las células se lavaron una vez con PBS y se agregó 150 µl de PEB-1 con PMSF por cavidad. Las placas se agitaron vigorosamente durante 15 minutos, a temperatura ambiente, luego se congelaron a –70 °C. Las placas se descongelaron, los lisados se mezclaron exhaustivamente y se aplicaron 100 µl a una placa NPTII para Elisa. Se trazó una curva estándar. Se agruparon los lisados de las células control tratadas con DMSO, se diluyeron en serie con PEB-1 con PMSF y se aplicaron a las cavidades, por duplicado, de la placa para ELISA, en un rango de cantidad iniciado de lisado de 150 µl-2,5 µl. Además, se aplicaron 100 µl de solución amortiguadora solamente, por duplicado, como blanco. Las placas se sellaron y se agitaron suavemente a temperatura ambiente durante 2 hs. Después de incubación por captura, las placas se lavaron 5X con 300 µl con PBS-T (Tween-20 0,5%, el PBS-T era suministrado con el conjunto de elementos para ELISA). Para la detección, se elaboró una dilución 1X de diluyente MRS-2 conjugado con enzima (5X) en PBS-T, a la cual se agregaron diluciones 1:100 de los conjugados de enzima A y B, según las instrucciones. Las placas se volvieron a sellar y se incubaron con agitación, se cubrieron, a temperatura ambiente, durante 2 hs. Luego se repitió el lavado y se agregaron 100 µl de sustrato TMB a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 minutos de incubación (temperatura ambiente, agitación,

cubiertas), la reacción se detuvo con 50 µl de ácido sulfúrico 3 M. Las placas se leyeron a 450 nm con un lector de placas Versamax de Molecular Devices.

[1193] El efecto inhibidor se expresó como el porcentaje de señal control tratado con DMSO, y se calcularon las curvas de inhibición usando una ecuación de 4-parámetros: y = A+((B-A)/(1+((C/x)^D))), donde C es la actividad medio máxima o EC_{50}.

EJEMPLOS DE ACTIVIDAD:

Donde:

A indica una IC50 o EC50, según se indica, menor que 50 µM

B indica una IC50 o EC50, según se indica, menor que 10 µM

C indica una IC50 o EC50, según se indica, menor que 1 µM

y D indica una IC50 o EC50, según se indica, menor que 0,1 µM

Tabla 2

Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}	Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}
AR00220042	C	B	AR00301383	B	N/A
AR00220122	A	N/A	AR00301745	C	B
AR00226824	B	N/A	AR00301746	D	D
AR00226825	B	N/A	AR00301747	D	D
AR00247310	C	N/A	AR00301749	C	B
AR00248687	C	N/A	AR00301751	D	D
AR00248688	B	N/A	AR00304000	C	B
AR00248689	C	N/A	AR00304008	D	D
AR00254906	D	C	AR00304010	C	B
AR00261407	D	C	AR00304012	D	C
AR00261408	D	D	AR00304014	D	D
AR00261409	D	B	AR00304062	B	N/A
AR00282131	D	D	AR00304063	C	B
AR00287262	B	N/A	AR00304065	C	B

635

Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}	Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}
AR00287266	D	C	AR00304066	C	B
AR00291871	D	C	AR00304067	C	B
AR00291875	C	B	AR00304072	C	B
AR00294376		*N/A*	AR00304073	C	B
AR00294377	C	B	AR00304074	C	B
AR00294378	C	B	AR00304075	C	B
AR00294381	D	D	AR00304076	D	C
AR00294382	C	N/A	AR00304077	D	B
AR00294383	B	N/A	AR00304078	D	C
AR00294384	C	B	AR00304079	D	C
AR00294980	B	N/A	AR00304080	D	D
AR00298989	B	N/A	AR00304081	D	C
AR00298990	B	N/A	AR00304082	D	D
AR00298996	D	D	AR00304103	B	B
AR00298997	D	D	AR00304125	C	B
AR00301338	D	B	AR00304126	C	B
AR00304183	A	N/A	AR00304127	C	B
AR00311814	D	B	AR00304154	B	N/A
AR00311815	D	C	AR00304158	A	N/A
AR00312023	C	N/A	AR00304160	A	N/A
AR00312024	D	D	AR00304161	D	D
AR00312025	D	D	AR00304162	D	D
AR00312026	D	D	AR00304163	D	D
AR00314578	C	N/A	AR00320123	C	B
AR00314635	D	D	AR00320220	D	D
AR00314654	D	D	AR00320221	C	N/A
AR00314656	D	D	AR00320222	D	B
AR00314685	A	N/A	AR00320403	D	C
AR00314719	D	D	AR00320445	B	N/A
AR00315997	C	B	AR00320446	D	D
AR00315998	C	B	AR00320447	D	C
AR00315999	C	B	AR00320448	C	B

634

Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}	Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}
AR00320001	D	D	AR00320449	D	B
AR00320002	C	B	AR00320450	C	B
AR00320073	D	D	AR00320506	D	D
AR00320074	D	B	AR00320547	D	D
AR00320075	C	B	AR00320548	D	D
AR00320076	C	B	AR00320549	D	D
AR00320077	C	B	AR00320556	D	D
AR00320078	D	B	AR00320557	D	D
AR00320079	D	D	AR00320574	D	D
AR00320080	D	C	AR00320575	D	C
AR00320081	D	D	AR00320576	B	N/A
AR00320082	D	D	AR00320577	C	B
AR00320119	D	D	AR00320578	D	D
AR00320120	D	D	AR00320579	D	D
AR00320121	D	D	AR00320580	D	D
AR00320122	C	B	AR00320581	D	D
AR00324375	C	C	AR00320582	D	D
AR00334286	D	D	AR00320774	D	C
AR00334385	D	D	AR00333833	D	D
AR00365387	D	D	AR00334191	D	D
AR00365425	D	N/A	AR00340479	D	D
AR00365572	D	D	AR00365388	D	N/A
AR00333802	D	D	AR00365426	D	B
AR00334188	D	C	AR00333801	D	D
AR00334248	D	C	AR00333803	D	C
AR00334250	D	D	AR00334247	D	C
AR00364266	D	C	AR00334249	D	C
AR00334339	D	D	AR00334341	D	D
AR00365438	D	D	AR00365427	D	D
AR00365349	C	C	AR00365193	D	D
AR00340303	D	C	AR00333842	C	B
AR00340156	D	C	AR00365381	C	C

Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}	Compuesto	NS3-NS4A IC_{50}	Replicón EC_{50}
AR00340188	D	C	AR00340122	D	C
AR00334399	D	D	AR00340178	D	D
AR00338070	D	D	AR00334314	D	D
AR00341649	D	D	AR00338066	D	D
AR00333224	B	N/A	AR00338071	D	D
AR00333248	B	N/A	AR00364936	D	C
AR00333277	B	N/A	AR00333225	B	N/A
AR00365083	D	D	AR00333276	B	N/A
AR00340494	D	D	AR00365369	D	C
AR00365252	D	C	AR00333831	D	D
AR00334220	D	C	AR00365082	D	C
AR00334225	D	C	AR00334218	D	D
AR00340173	D	B	AR00334222	D	D
AR00333462	D	D	AR00334226	D	D
AR00333463	D	D	AR00340526	D	D
AR00345032	D	D	AR00345075	D	C
AR00345090	D	D	AR00345094	D	D
AR00345095	D	D	AR00345096	D	D
AR00364924	D	D	AR00371946	D	N/A
AR00371947	C	N/A	AR00371948	D	N/A
AR00340495	D	D	AR00365084	D	B
AR00364989	D	D	AR00365019	D	D
AR00424775	D	N/A	AR00424874	D	N/A

Ensayos de especificidad

[1194] Cuando los compuestos fueron evaluados en ensayos de especificidad, se encontró que los compuestos de Fórmula I eran selectivos por cuanto no demostraron una inhibición significativa para Catepsina B, Quimiotripsina, Trombina o Elastasa leucocitaria.

Ejemplo 9: Análisis farmacocinético de los compuestos

Métodos

[1195]Los compuestos fueron sintetizados y evaluados inicialmente por su potencia (IC_{50}) en un ensayo fluorogénico con la proteasa NS3/4 y el sistema del replicón del HCV basado en células descrito previamente en el Ejemplo 8. Después se utilizó un análisis farmacocinético de plasma en *Rattus sp.* luego de la administración IV junto con estudios de estabilidad en hepatocitos y microsomas de hígado humano (HLM) *in vitro* para dirigir el diseño de compuestos metabólicamente estables a partir de compuestos con una potencia <20 nM. Estos primeros compuestos fueron optimizados luego para las propiedades físicas tipo droga y administrados en dosis orales en *Rattus sp.* con el fin de evaluar las concentraciones en hígado, corazón y plasma.

[1196]Los compuestos fueron evaluados por su depuración de hígado en el tiempo después de una sola dosis oral de 3 mg/kg en ratas. Se efectuaron evaluaciones toxicológicas adicionales en ratas con cualquiera de los compuestos que presentaran una concentración en hígado 8 horas después de la administración que era al menos 100 veces mayor que la concentración de dicho compuesto eficaz para inhibir un 50% de la inhibición máxima en el ensayo con el replicón (EC_{50} replicón), usando dosificaciones de hasta 30 mg/kg BID por vía oral durante siete días.

Resultados

[1197]Los compuestos **AR294381, AR261408, AR333833 y AR334191** permitieron obtener valores de EC_{50} en replicón de aproximadamente 2 nM y presentaron estabilidad *in vitro* en ensayos de incubación de hepatocitos de rata, perro y humanos, siendo que dichos datos permitirían predecir índices

bajos a moderados de depuración de hígado. Además, estos compuestos presentaron un alto grado de selectividad contra un panel de otras serina proteasas y ninguna inhibición significativa de las isoformas de la citocromo P450 o la actividad de canales hERG aún a las concentraciones más altas evaluadas (10 μM).

[1198] Con los compuestos **AR294381, AR261408, AR333833** y **AR334191,** una sola dosis oral de 30 mg/kg en *Rattus sp.* se obtuvieron concentraciones en hígado 24 horas después de administrada la dosis que eran al menos 200 veces más que sus respectivos valores de EC_{50} en replicón.

[1199] Con el compuesto **AR334191** se obtuvieron niveles en corazón y plasma hasta dos órdenes de magnitud menores, y se correlacionaban cinéticamente con, las concentraciones en hígado en los mismos animales. A una dosis oral clínicamente más razonable (3 mg/kg), con el compuesto **AR334191** se obtuvo una concentración en hígado 8 horas después de administrada la dosis que era más que 100 veces mayor que el valor de la EC_{50} en replicón del compuesto. Después de exponer el compuesto **AR334191** a una dosificación de 30 mg/kg BID por vía oral durante 7 días, no se observó mortalidad, cambio en el peso o anomalías en las químicas clínicas en los animales tratados.

Conclusión

[1200] Se han desarrollado potentes moléculas pequeñas disponibles por vía oral metabólicamente estables como inhibidores de la proteasa NS3 de HCV. A concentraciones moderadas de dosificación por vía oral (3 mg/kg) estos compuestos presentan niveles alto en hígado (100 veces mayores que sus respectivos valores de EC_{50} en replicón) 8 horas después de administrada

la dosis. La exposición en plasma y corazón es hasta dos órdenes de magnitud inferior a la observada en hígado, y dichas concentraciones bajas minimizan toda preocupación toxicológica potencial sistémica.

[1201]El compuesto **AR334191** no presentó toxicidad en *Rattus sp.* administrado en dosis durante siete días a 30 mg/kg BID, lo cual proporciona un margen de seguridad al menos 10 veces superior a la dosis supuestamente eficaz (3 mg/kg) con la que se obtienen concentraciones en hígado 100 veces mayores que el valor de la EC_{50} en replicón para dicho compuesto.

Preparación de los Inhibidores virales de la Sección C

[1202]El significado de los términos y nombres estructurales usados en esta sección son las mismas que las empleadas en previamente en la Sección C. Toda referencia en esta sección a un número o rótulo particular debe comprenderse en el contexto de la correspondiente numeración o esquema de rotulación usado en esta sección o la Sección C anterior, en lugar del contexto de una numeración o esquema de rotulación posiblemente similar o idéntico usado en otra parte de la presente, a menos que se indique de otra manera.

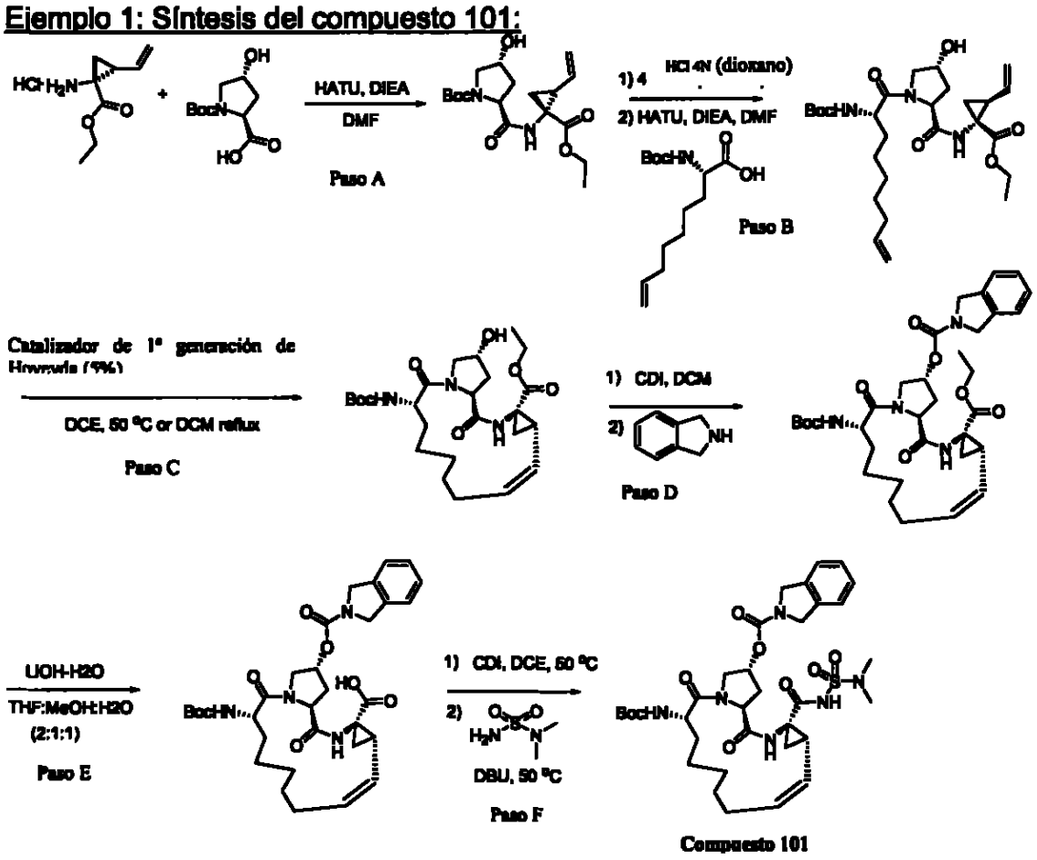
[1203]Los compuestos de fórmula XI-XVII se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos que se describirán a continuación.

Metodología

[1204]Los inhibidores NS3 que se muestran en los Ejemplos 1-35 se prepararon de acuerdo con la química ilustrada en el Esquema 1. Los intermediarios etiléster del ácido 1(*R*)-*ter*-butoxicarbonilamino-2(*S*)-vinil-ciclopropancarboxílico, del ácido 2(*S*)-*ter-butoxi*carbonilamino-non-8-enoico y el intermediario macrocíclico hidroxi (Paso C) se prepararon de manera similar a como se describe en la Solicitud Internacional PCT/CA00/00353 (Publicación

Nº WO 00/59929). El ácido 2(*S*)-*ter*-*butoxi*carbonilamino-non-8-enoico también se obtuvo de RSP Amino Acids.

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 101:



Esquema 1

Paso A: Síntesis de ter-butiléster del ácido 2*S*-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4*R*-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico.

[1205]A un balón cargado con carboxilato de etil-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-amino-2-vinilciclopropilo (1,0 g, 5,2 mmol), *trans*-*N*-(*ter*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (1,3 g, 1,1 equiv) y HATU (2,7 g, 1,1 equiv) se agregaron 30 ml de DMF para obtener una solución. Se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada, seguido de la adición lenta de una solución de DIEA (4,4 ml, 4 equiv)

en DMF (15 ml) bajo agitación. Se dejó que la reacción alcanzara rt y se agitó durante la noche.

[1206] Después de 16 hs, la reacción se había completado según se monitoreó por HPLC. Se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 40 ml), $NaHCO_3$ sat. (2 x 40 ml) y solución salina (2 x 40 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un aceite de color cobre oscuro. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: acetona/hexanos 3:7), obteniéndose el producto puro deseado como un polvo esponjoso tostado (770 mg, 32%).

Paso B: Síntesis de etiléster del ácido 1*R*-{[1-(2*S*-ter-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4*R*-hidroxi-pirrolidin-2*S*-carbonil]-amino}-2*S*-vinil-ciclopropancarboxílico

[1207] El producto dipéptido del paso A (2,85 g, 7,7 mmol) se disolvió en 10 ml de HCl 4N (dioxano) y se dejó a rt durante 90 min para eliminar el grupo protector Boc. Después se concentró, se tomó en acetonitrilo y se volvió a concentrar dos veces. A este residuo marrón claro se agregó ácido 2(*S*)-*ter*-butoxicarbonilamino-non-8-enoico (2,2 g, 8,1 mmol) y HATU (3,2 g, 8,5 mmol), seguido de 80 ml de DMF bajo nitrógeno. La reacción se enfrió sobre baño de agua helada durante 15 min, después de lo cual se agregó 5 ml de una solución de DMF en DIEA (5,4 ml, 30,9 mmol) a la reacción por gotas bajo agitación. Se dejó que el baño de hielo alcanzara lentamente rt y la reacción se agitó durante la noche.

[1208] Después de 18 hs, la TLC mostró que se había completado la reacción. La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (3 x 150 ml), $NaHCO_3$ sat. (2 x 150 ml), solución salina (150 ml), se secó (Na_2SO_4) y se

eliminó el solvente. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice con Biotage 40 M (eluyente = 3% a 5% MeOH en DCM) para obtener el producto deseado como un sólido esponjoso marrón (3,5 g, 87%).

Paso C: Síntesis de etiléster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico

[1209] El producto del paso B (2,6 g, 5,0 mmol) se disolvió en 500 ml de DriSolve DCE en un balón de 1 l para obtener una solución. Se desgaseó burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 1 hs. Después se agregó el catalizador Hoveyda (0,25 equiv) a rt bajo nitrógeno. La reacción se colocó sobre un baño de aceite precalentado (50 °C) y se agitó durante la noche. Después de 16 hs, la reacción se había vuelto de color marrón oscuro. La TLC (DCM/EtOAc 1:1) mostró una conversión clara con una nueva mancha con R_f ligeramente menor. La reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (Biotage 40 M, eluyente = gradiente de DCM/EtOAc de 1:1 a 1:2), obteniéndose el producto deseado como un polvo esponjoso tostado (0,64 g, 52%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,20-1,50 (m, 6H), 1,53-1,68 (m, 2H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,98-2,28 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 3,13 (brs, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,01-4,19 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,79 (m, 1H), 5,26 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 7,19 (brs, 1H). MS m/z 494,0 (M^++1).

Paso D: Síntesis de etiléster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)- 14-ter-butoxicarbonilamino-18-(1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico

[1210] El producto macrocíclico del paso C (110 mg, 0,22 mmol) se

disolvió en DCM (2,2 ml), seguido de adición de CDI (45 mg, 0,27 mmol) en una porción. La reacción se agitó a rt durante la noche. Después de 15 hs, la reacción se había completado según monitoreo por TLC (DCM/MeOH 9:1). Se agregó isoindolina (0,12 ml, 1,1 mmol) a la reacción por gotas y la reacción se agitó a 40 °C durante la noche. Después de 22 hs, la TLC mostró que se había completado la reacción. La reacción se enfrió a rt, se diluyó con DCM (6 ml) y se lavó con HCl ac. 1N (2 x 2 ml), bicarbonato de sodio sat. (2 ml), solución salina (2 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (Biotage 40S, eluyente: MeOH 2 a 4% en DCM), obteniéndose el producto deseado como un polvo blanco (131 mg, 90%).

Paso E: Síntesis de ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)- 14-ter-butoxicarbonilamino-18-(1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico.

[1211] El producto éster macrocíclico del paso D (60 mg, 0,092 mmol) se disolvió en 0,9 ml de un solvente mixto (THF/MeOH/H2O 2:1:1), seguido de adición de LiOH-H_2O (23 mg, 6 equiv). La mezcla se agitó a rt durante la noche. Después de18 hs, la TLC (DCM/MeOH 9:1) mostró una nueva mancha clara con una menor Rf. La reacción se concentró casi hasta sequedad y se particionó entre HCl 1N ac. (15 ml) y DCM (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, obteniéndose el producto deseado como un polvo esponjoso blanco (50 mg, 87%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,21-1,44 (m, 8H), 1,32 (s, 9H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 1H), 4,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,61-4,77 (m, 5H), 5,18 (t, J = 10,3

Hz, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 5,58-5,66 (m, 1H), 7,11-7,30 (m, 4H). MS m/z 611,0 (M^++1).

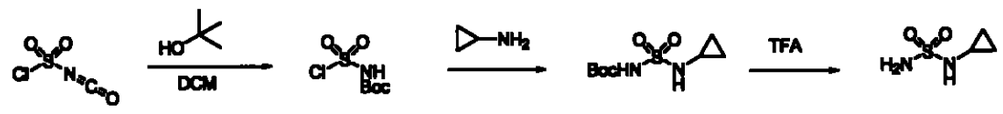
Paso F: Síntesis de 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N,N-dimetilsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto 101)

[1212]El producto ácido macrocíclico del paso E (40 mg, 0,066 mmol) se disolvió en 0,7 ml de DCE, seguido de adición de CDI (13 mg, 0,079 mmol) en una porción. La mezcla se agitó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 hs. La TLC (metanol 10% en diclorometano) mostró ausencia del material inicial ácido y una nueva mancha con un Rf mucho mayor. Después se agregó N,N-dimetilsulfamida (12 mg, 0,098 mmol; obtenido de TCI) a la reacción, seguido de DBU (15 mg, 0,098 mmol). Se retomó el calentamiento a 50 °C durante 2 hs, tanto TLC como LCMS mostraron que se había completado la reacción y que se había formado el producto. La reacción se concentró y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice Biotage 40 S. Se purificó por cromatografía instantánea (eluyente = acetato de etilo 40% en hexanos con ácido fórmico 1%), obteniéndose el producto deseado como un sólido blanco (30 mg, 64%). MS m/z 715,5 (APCI-, M-1).

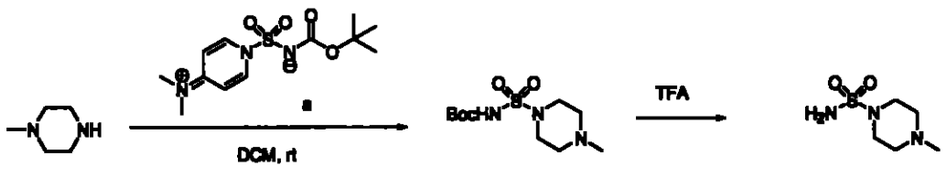
[1213]Los siguientes compuestos en los Ejemplos 2-35 se prepararon de acuerdo con procedimientos similares a los descritos precedentemente en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por otras sulfamidas apropiadas en el Paso F y/o sustituyendo isoindolina por otras aminas en su lugar. Las sulfamidas usadas se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon a través de las rutas A o B descritas a continuación en el Esquema

2. Se describen métodos similares a los de la Ruta A en la literatura (por ejemplo *Heteroatom Chemistry*, 2001, 12 (1), 1-5). El reactivo sulfamoilante a en la Ruta B se preparó de acuerdo con un procedimiento de la literatura (Winum, J-Y et al, *Organic Letters*, 2001, 3, 2241-2243).

Ruta A:

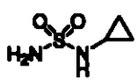


Ruta B:



Esquema 2

Síntesis de N-ciclopropilsulfamida



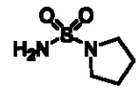
[1214]A una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (1 ml, 11,5 mmol) en 20 ml de DriSolve DCM se agregó t-butanol anhidro (1,1 ml, 1 equiv) a 0 °C. Después de agitar durante 90 min, se agregaron por gotas la solución resultante de cloruro de carbamatosulfamoilo y 5 ml de TEA en 20 ml de DCM a una solución de ciclopropilamina (0,66 g, 1 equiv) en 25 ml de DCM y 3 ml de TEA. La temperatura de la reacción se mantuvo debajo de 5 °C durante la adición. El baño de hielo se retiró después de la adición y la mezcla resultante se agitó a rt durante 3 hs.

[1215]La TLC (Hex/EA 1:1) mostró una gran mancha con un mayor R_f. La LCMS mostró que se había formado el producto. La mezcla de reacción se diluyó luego con 100 ml de DCM y se lavó con HCl 0,1 N (2 x 200 ml) y

solución salina (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, obteniéndose la sulfamida protegida con Boc como un sólido amarillento claro, 1,2 g. La ^{1}H-NMR mostró que era el producto deseado más una pequeña cantidad de impurezas. El producto crudo se recristalizó a partir de EA/Hex (rt a 0 °C), obteniéndose 0,64 g de producto cristalino blancuzco puro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,71-0,77 (m, 4 H), 1,51 (s, 9 H), 2,44 (m, 1 H), 5,58 (br s, 1 H), 7,42 (br s, 1 H). MS m/z 234,7 (APCI-, M-1).

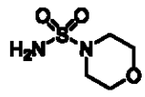
[1216] Para eliminar el grupo protector Boc, el producto del paso anterior se disolvió en 10 ml de una mezcla 1:1 (v/v) de DCM:TFA y se dejó a rt durante 1 hs. Después se concentró en un rotovap y luego a gran vacío. El aceite espeso solidificó con gran vacío, obteniéndose el producto del título como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,66-0,74 (m, 4 H), 2,57-2,58 (m, 1 H), 5,29 (br s, 2 H), 5,42 (br s, 1 H).

Síntesis de pirrolidinoisulfamida



[1217] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida anterior, sustituyendo ciclopropilamina por pirrolidina. Para el producto del título protegido con Boc: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,92-1,95 (m, 4 H), 3,48-3,52 (m, 4 H), 7,02 (br s, 1 H). MS m/z 249(APCI-, M-1).

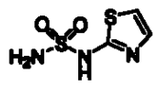
Síntesis de morfolinoisulfamida



[1218] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida

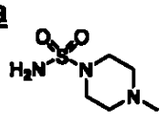
anterior, sustituyendo ciclopropilamina por morfolina. Para el producto del título protegido con Boc: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,50 (s, 9 H), 3,39 (t, 4 H), 3,76 (t, 4 H), 7,18 (br s, 1 H). MS m/z 265 (APCI-, M-1)

Síntesis de tiazol-2-ilaminosulfamida



[1219] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida anterior, sustituyendo ciclopropilamina por 2-amino tiazol. Sin embargo, el intermediario protegido con Boc nunca se aisló debido a la pérdida del grupo de protección durante la reacción de aislamiento y purificación y los siguientes pasos de recristalización. El producto del título se aisló después por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage 40 M, eluyente = 5–10% MeOH en DCM). ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 6,52 (br s, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 12,1 (br s, 1 H). MS m/z 180 (ESI+, MH^+).

Síntesis de 4-metil-piperizinsulfamida

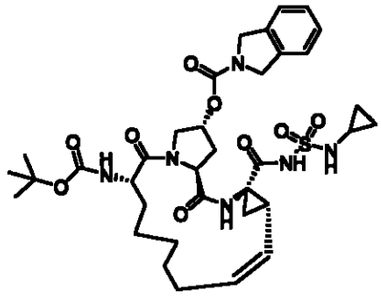


[1220] El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Ruta B en el Esquema 2. Se disolvió 4-metil-piperizina (0,15 g, 1,50 mmol) en 3 ml de DriSolve DCM en RBF de 10 ml, seguido de adición del reactivo sulfamoilante a (0,45 g, 1,50 mmol). Después de aproximadamente 5 min de agitación éste último reactivo se disolvió gradualmente para obtener una solución clara y casi incolora. Se agitó a rt durante la noche. Después de 17 hs, la TLC mostró que se había completado la reacción (DCM:MeOH 9:1 con TEA 1%). La reacción se concentró y el sólido rosáceo crudo resultante fue sometido a cromatografía

instantánea sobre una columna de gel de sílice Biotage 40 S (eluyente = DCM:MeOH 10:1 con TEA 1%), obteniéndose el producto del título protegido con Boc como un polvo blanco con un rendimiento básicamente cuantitativo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,48 (s, 9 H), 2,33 (s, 3 H), 2,52 (t, 4 H), 3,43 (t, 4 H). MS m/z 278 (APCI-, M-1).

[1221] El grupo protector Boc se eliminó luego de la misma manera que se describió en la síntesis de N-ciclopropilsulfamida y el producto del título resultante se usó directamente para los siguientes pasos de acoplamiento sin purificación adicional.

Ejemplo 2:

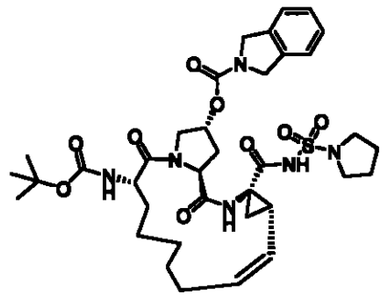


Compuesto 102

[1222] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N-ciclopropilsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por N-ciclopropilsulfamida en el Paso F. MS m/z 728 (APCI-, M-1).

Ejemplo 3:

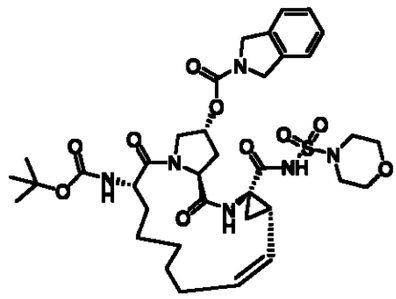
650



Compuesto 103

[1223] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(pirrolidinsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por pirrolidinolsulfamida en el Paso F. MS m/z 742 (APCI-, M-1).

Ejemplo 4:

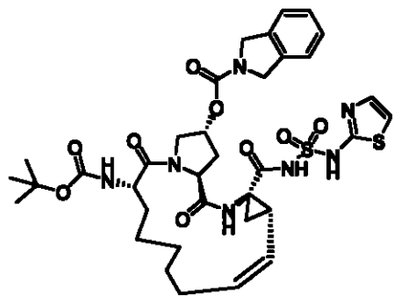


Compuesto 104

[1224] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(morfolinsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por morfolinolsulfamida en el Paso F. MS m/z 758 (APCI-, M-1).

649

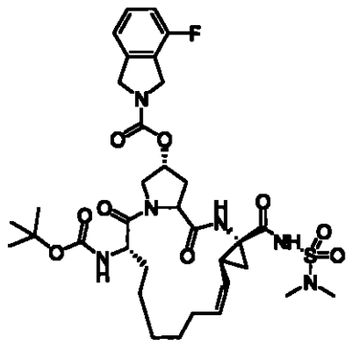
Ejemplo 5:



Compuesto 105

[1225] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(tiozol-2-ilaminosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por tiozoil-2-ilaminosulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,15 (s, 9 H), 1,22-1,54 (m, 11 H), 1,60 (m, 1 H), 1,68-1,88 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 4,15 (br d, 1H), 4,48 (m, 1 H), 4,65 (m, 4 H), 4,74 (t, 1 H), 4,92 (t, 1 H), 5,43-5,52 (m, 2 H), 6,92 (d, 1H), 7,20-7,33 (m, 5 H), 8,18 (s, 1 H). MS m/z 770 (ESI-, M-1).

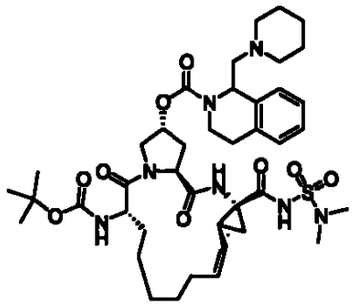
Ejemplo 6:



Compuesto 106

[1226] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N,N-dimetilsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 5-fluoroisoindolina en el Paso D. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (q, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 6,63 (br s, 1H), 5,70 (q, 1H), 5,40 (br s, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,78 - 4,51 (m, 7H), 4,10 – 4,02 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 3H), 1,84 – 1,67 (m, 4H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,13 (d, 9H), 0,94 – 0,82 (m, 4H). MS m/z 733,4 (APCI-, M-1).

Ejemplo 7:

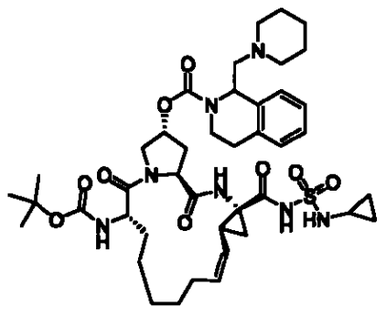


Compuesto 107

[1227] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(N,N-dimetil-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina en el Paso D. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 –7,16 (m, 4H), 5,75 – 5,64 (m, 2H), 5,47 (br s, 1H), 5,05

(t, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 2H), 4,39 – 4,17 (m, 3H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,70 – 3,38 (m, 6H), 3,14 – 3,00 (m, 4H), 2,83 (d, 6H), 2,59 – 2,24 (m, 4H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,65 (m, 10H), 1,63 – 1,51 (m, 4H), 1,23 (d, 9H), 0,92 – 0,84 (m, 1H). MS m/z 826,6 (APCI-, M-1). 653

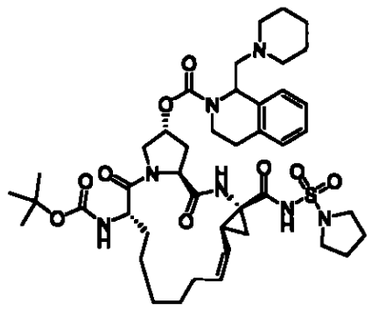
Ejemplo 8:



Compuesto 108

[1228] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(N-ciclopropil-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina en el Paso D, y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por N-ciclopropilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 – 7,15 (m, 4H), 5,75 – 5,58 (m, 2H), 5,47 (br s, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 4,41 – 4,17 (m, 3H), 4,15 – 3,84 (m, 3H), 3,73 – 3,34 (m, 5H), 3,16 – 2,71 (m, 5H), 2,70 – 2,27 (m, 6H), 2,13 – 2,67 (m, 10H), 1,65 – 1,24 (m, 15H), 0,73 – 0,47 (m, 4H); MS m/z 838,4 (APCI-, M-1).

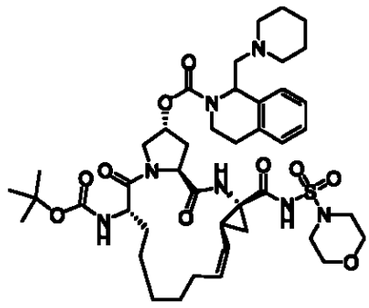
Ejemplo 9:



Compuesto 109

[1229] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(pirrolidin-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina en el Paso D y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por pirrolidinosulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (d, 1H), 7,31-7,16 (m, 4H), 5,75 – 5,62 (m, 2H), 5,48 (br s, 1H), 5,08 – 4,99 (m, 1H), 4,66 – 3,84 (m, 7H), 3,72 – 3,39 (m, 7H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,17 – 2,25 (m, 10H), 2,12 – 1,99 (m, 2H), 1,98 – 1,66 (m, 11H), 1,64 - 1,22 (m, 15H); MS m/z 852,5 (APCI-, M-1).

Ejemplo 10:

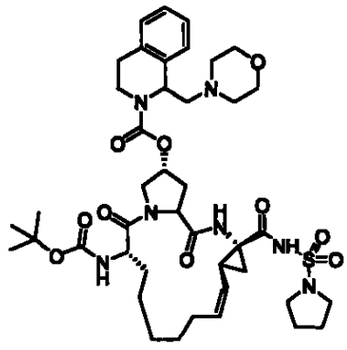


Compuesto 110

[1230] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(morfolin-

sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina en el Paso D y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por morfolinsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 – 7,14 (m, 4H), 5,78 – 5,63 (m, 2H), 5,47 (br s, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,63 – 3,84 (m, 7H), 3,74 – 3,36 (m, 9H), 3,29 – 3,19 (m, 3H), 3,16 – 2,14 (m, 11H), 2,13 – 1,23 (m, 24H), 0,94 – 0,81 (m, 1H); MS m/z 868,6 (APCI-, M-1).

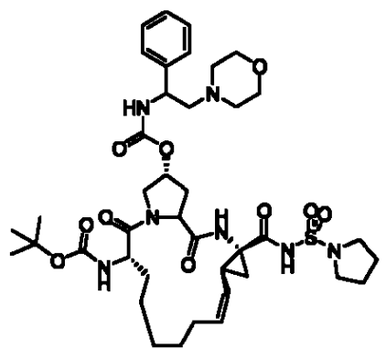
Ejemplo 11:



Compuesto 111

[1231] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(pirrolidin-1-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1-morfolin-4-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 1-morfolin-4-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina en el Paso D y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por pirrolidinosulfamida en el Paso F. MS m/z 874,3 (APCI-, M+18)

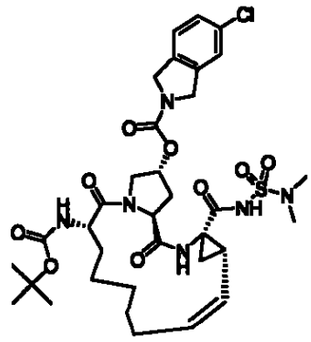
Ejemplo 12:



Compuesto 112

[1232] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(pirrolidin-1-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0 ^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-(2-morfolin-4-il-1-fenil-etil)-carbámico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 2-morfolin-4-il-1-fenil-etilamina en el Paso D y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por pirrolidinosulfamida en el Paso F. MS m/z 828,3 (APCI-, M-1)

Ejemplo 13:

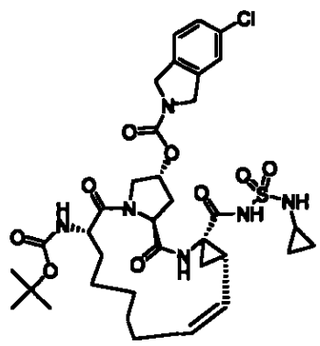


Compuesto 113

[1233] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N,N-dimetilsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 5-cloroisoindolina en el Paso D. MS m/z 651 (APCI+, M-Boc).

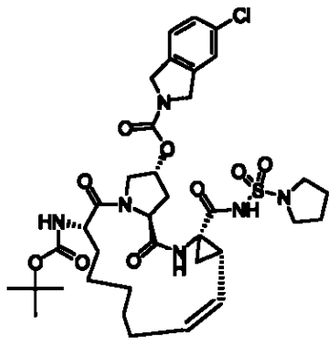
Ejemplo 14:



Compuesto 114

[1234] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N-ciclopropil-sulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 5-cloroisoindolina en el Paso D y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por N-ciclopropilsulfamida en el Paso F. MS m/z 663 (APCI+, M-Boc).

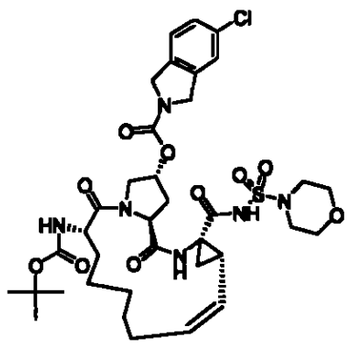
Ejemplo 15:



Compuesto 115

[1235] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(pirrolidin-sulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 5-cloroisoindolina en el Paso D y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por pirrolidinosulfamida en el Paso F. MS m/z 677 (APCI+, M-Boc).

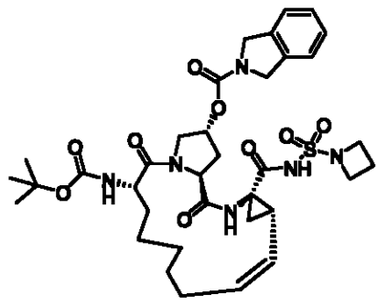
Ejemplo 16:



Compuesto 116

[1236] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(morfolin-sulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo isoindolina por 5-cloroisoindolina en el Paso D y sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por morfolinsulfamida en el Paso F. MS m/z 693 (APCI+, M-Boc).

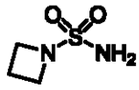
Ejemplo 17:



Compuesto 117

[1237] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(azetidin-sulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por azetidin-1-sulfonamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,21 (s, 9 H), 1,28-1,54 (m, 8 H), 1,59-1,63 (m, 1 H), 1,77-1,89 (m, 3 H), 2,38-2,42 (m, 1 H), 2,46-2,52 (m, 2 H), 3,77 (t, 2 H), 3,84-3,94 (m, 3 H), 4,14-4,22 (m, 3 H), 4,50 (br d, 1 H), 4,61-4,72 (m, 5 H), 5,12 (t, 1 H), 5,44 (br s, 1 H), 5,78 (q, 1 H), 6,17 (br d, 1H), 7,23-7,36 (m, 4 H), 8,38 (s, 1 H). MS m/z 727,4 (APCI-, M-1).

Ejemplo 17a:

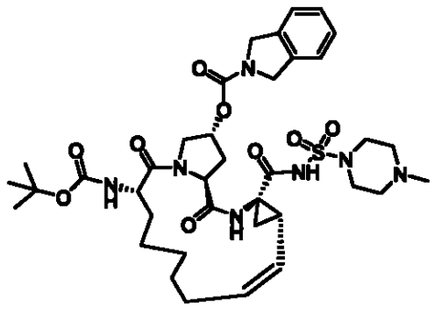


[1238] El compuesto del título, azetidin-1-sulfonamida, se preparó de acuerdo con la Ruta B en el Esquema 2. Se disolvió azetidina (0,16 g, 2,8 mmol) en 5,6 ml de DriSolve DCM en un RBF de 10 ml, seguido de adición del reactivo sulfamoilante a (0,85 g, 2,8 mmol). Después de aproximadamente 5 min de agitación el último reactivo se disolvió gradualmente para obtener una solución clara y casi incolora. Se agitó a rt durante la noche. Después de 17 hs,

la TLC mostró que se había completado la reacción (DCM:MeOH 9:1). La reacción se concentró y el sólido blanco crudo resultante fue sometido a cromatografía instantánea sobre una columna de gel de sílice Biotage 40 S (eluyente = MeOH/DCM 5 a 10%), obteniéndose el producto del título protegido con Boc con un rendimiento básicamente cuantitativo. El producto era inicialmente un aceite espeso, que gradualmente solidificó bajo gran vacío durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,52 (s, 9 H), 2,27 (m, 2 H), 4,15 (t, 4 H), 7,18 (br s, 1 H).

[1239] El producto del paso anterior (0,4 g, 2 mmol) se disolvió en 10 ml de una mezcla de TFA/DCM (1:1 v/v) y se dejó a rt durante 2 hs. Luego se eliminaron los volátiles. El residuo oleoso resultante se trató con dietiléter y se filtró. El producto de polvo blanco de la filtración se usó para el paso de acoplamiento sin purificación adicional. ^{1}H NMR (d^6-Acetona, 400 MHz) δ 2,12-2,19 (m, 2 H), 3,77 (t, 4 H), 6,05 (br s, 2 H).

Ejemplo 18:

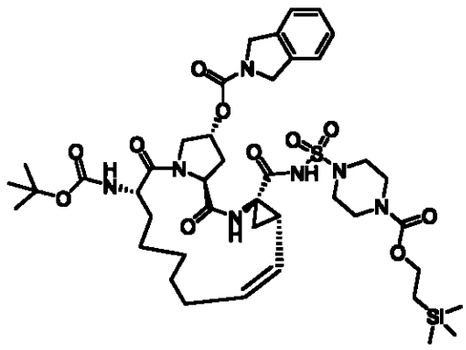


Compuesto 118

[1240] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-metilpiperazin-1-sulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el

Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 4-metilpiperazin-1-sulfonamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,21 (s, 9 H), 1,19-1,58 (m, 9 H), 1,70-1,73 (m, 1 H), 1,85-1,88 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,36-2,48 (m, 7 H), 2,53 (m, 1 H), 3,24-3,29 (m, 4 H), 3,84-3,88 (m, 1 H), 4,14-4,18 (m, 1 H), 4,49 (br d, 1 H), 4,60-4,72 (m, 5 H), 5,04 (t, 1 H), 5,44 (br s, 1 H), 5,71 (q, 1 H), 6,16 (br d, 1H), 7,23-7,36 (m, 4 H), 8,31 (s, 1 H). MS m/z 770,5 (APCI-, M-1).

Ejemplo 19:

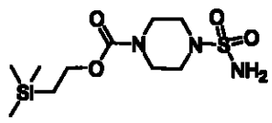


Compuesto 119

[1241]El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-(2-trimetilsililetoxicarbonil)piperazin-1-sulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 4-(2-trimetilsililetoxicarbonil)piperazin-1-sulfonamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 0,06 (s, 9H), 0,94-0,98 (m, 2 H), 1,15 (s, 9 H), 1,17-1,50 (m, 8 H), 1,50-1,54 (m, 1 H), 1,65-1,68 (m, 1 H), 1,75-1,82 (m, 2 H), 2,30-2,44 (m, 3 H), 2,56-2,68 (m, 1 H), 3,17-3,26 (m, 4 H), 3,44-3,47 (m, 4 H), 3,78-3,81 (m, 1 H), 4,08-4,14 (m, 3 H), 4,44 (br d, 1 H), 4,54-4,66 (m,

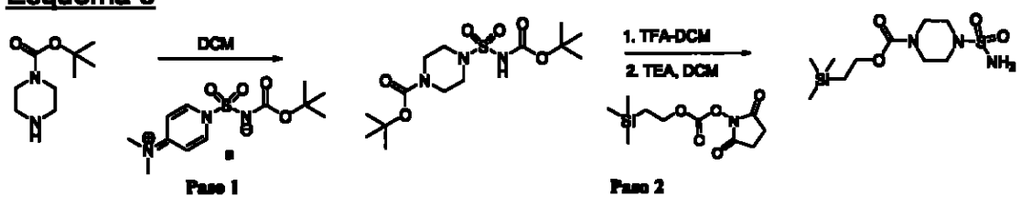
5 H), 4,98 (t, 1 H), 5,38 (br s, 1 H), 5,56-5,63 (m, 1 H), 6,12 (br d, 1H), 7,16-7,30 (m, 4 H), 8,26 (s, 1 H). MS m/z 901,3 (APCI-, M-1)

Ejemplo 19a:



[1242] El compuesto del título, 4-(2-trimetilsililetoxicarbonil)piperazin-1-sulfonamida, se preparó de acuerdo con el Esquema 3 que se describe a continuación:

Esquema 3



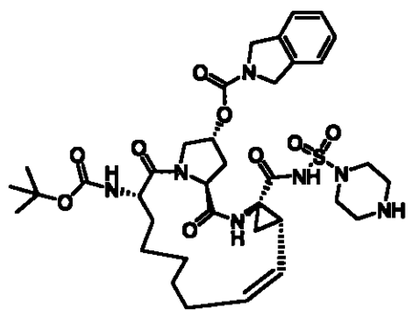
[1243] Paso 1: Se disolvió piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1,0 g, 5,4 mmol) en 10 ml de DriSolve DCM en un RBF de 50 ml, seguido de adición del reactivo sulfamoilante a (1,6 g, 5,4 mmol). Después de aproximadamente 5 min de agitación el último reactivo se disolvió gradualmente para obtener una solución clara y casi incolora. Se agitó a rt durante la noche. Después de 17 hs, la TLC mostró que se había completado la reacción (DCM:MeOH 20:1). La reacción se concentró y el sólido blanco crudo resultante fue sometido a cromatografía instantánea sobre una columna de gel de sílice Biotage 40 M (eluyente = 2% MeOH/DCM), obteniéndose el producto protegido con Boc como un sólido blanco esponjoso. ^{1}H NMR (d^6-acetona, 400 MHz) δ 1,45 (s, 9 H), 1,46 (s, 9 H), 3,30-3,32 (m, 4 H), 3,48-3,50 (m, 4 H). LCMS m/z 364,1 (APCI-, M-1).

[1244] Paso 2: El producto del paso 1 anterior (0,90 g, 2,5 mmol) se

disolvió en aproximadamente 20 ml de una mezcla 1:1 (v/v) de TFA-DCM y se dejó a rt durante 2 hs. Después se concentró. El residuo sólido se tomó en MeCN y se volvió a concentrar, obteniéndose el producto desprotegido como un polvo fino blanco.

[1245] A este producto desprotegido se agregaron 20 ml de DriSolve DCM, seguido de 1 ml de TEA. A la suspensión blanca resultante se agregó el Teoc-succimato (0,70 g, 2,7 mmol) en una porción bajo agitación. La suspensión blanca desapareció rápidamente y la solución clara incolora se agitó a rt durante la noche. Después la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage 40 S, eluyente = Hex:EA 2:1), obteniéndose el producto puro como un sólido blanco, 0,65 g (85%). ^{1}H NMR (d^6-acetona, 400 MHz) δ 0,06 (s, 9 H), 0,94-0,98 (m, 2 H), 3,01 (t, 4 H), 3,48 (t, 4 H), 4,10-4,14 (m, 2 H), 6,03 (br s, 2 H). LCMS m/z 308,2 (APCI-, M-1).

Ejemplo 20:

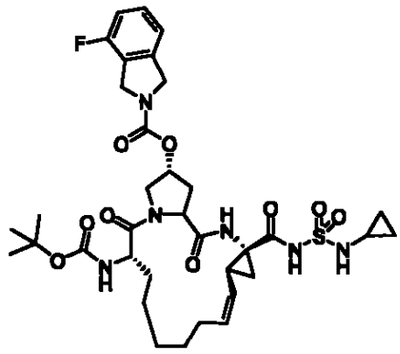


Compuesto 120

[1246] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(piperazin-1-sulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó por eliminación del grupo protector del compuesto 119. El compuesto 119 (54,8 mg, 60,7 μmol) se disolvió primero en 0,5 ml de DriSolve THF,

seguido de adición de una solución 1,0 M de TBAF THF (0,2 ml, 200 µmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 2 hs y la TLC mostró que se había completado la reacción. La reacción se purificó por cromatografía sobre sílice (Biotage 12 M; eluyente = 0 a 20% MeOH en DCM), obteniéndose el compuesto 120 como un sólido blanco, 42,4 mg (92%). MS m/z 756,4 (APCI-, M-1).

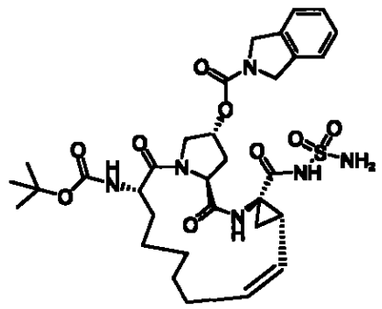
Ejemplo 21:



Compuesto 121

[1247] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N-ciclopropilsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por N-ciclopropilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (d, 1H), 7,32 (q, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 5,63 (q, 1H), 5,40 (br s, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 4H), 4,61 (q, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,72 (p, 1H), 3,22 (p, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 4H), 1,83 – 1,69 (m, 4H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,56 – 1,19 (m, 5H), 1,13 (d, 9H), 0,71 – 0,51 (m, 4H). MS m/z 745,3 (APCI-, M-1).

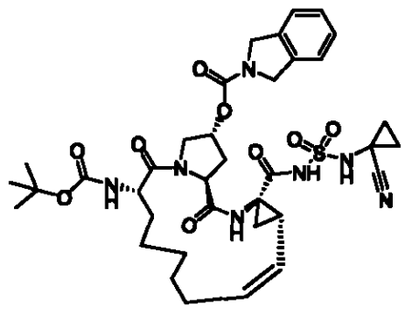
Ejemplo 22:



Compuesto 122

[1248] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(aminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por sulfamida en el Paso F. MS m/z 688,2 (APCI-, M-1).

Ejemplo 23:

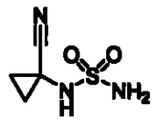


Compuesto 123

[1249] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N-(1-cianociclopropil)aminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-

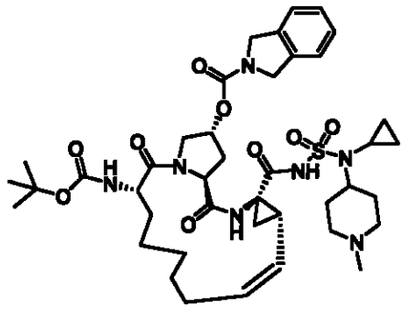
dimetilsulfamida por 1-cianociclopropilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,22 (s, 9 H), 1,20-1,55 (m, 11 H), 1,58-1,61 (m, 1 H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,71-1,75 (m, 1 H), 1,81-1,90 (m, 2 H), 2,42-2,48 (m, 3 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 3,84-3,88 (m, 1 H), 4,16-4,20 (m, 1 H), 4,48 (br d, 1 H), 4,58-4,71 (m, 5 H), 5,07 (t, 1 H), 5,44 (br s, 1 H), 5,62 (q, 1 H), 6,14 (br d, 1H), 7,22-7,36 (m, 4 H), 7,88 (br s, 1 H), 8,20 (s, 1 H). MS m/z 752,3 (APCI-, M-1)

Ejemplo 23a:



[1250] El compuesto del título, 1-cianociclopropilsulfamida, se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida (Ruta A, Esquema 2), sustituyendo ciclopropilamina por clorhidrato de 1-aminociclopropancarbonitrilo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,41-1,44 (m, 2 H), 1,52-1,55 (m, 2 H), 5,86 (br s, 2 H), 7,19 (br s, 1 H).

Ejemplo 24:

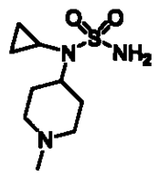


Compuesto 124

[1251] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(ciclopropil(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos

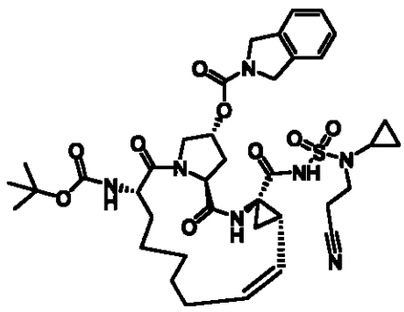
procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por ciclopropil(1-metilpiperidin-4-il)sulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 0,75-0,77 (m, 2 H), 0,96-1,01 (m, 2 H), 1,21 (s, 9 H), 1,20-1,57 (m, 7 H), 1,60-1,66 (m, 1 H), 1,71-1,74 (m, 1 H), 1,80-1,92 (m, 3 H), 1,97-2,06 (m, 1H), 2,38-2,60 (m, 5 H), 2,68 (s, 3 H), 2,88-3,02 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 2 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 4,17-4,23 (m, 2 H), 4,41-4,47 (m, 2 H), 4,59-4,72 (m, 5 H), 5,10 (t, 1 H), 5,45 (br s, 1 H), 5,63-5,70 (m, 1 H), 6,11 (br d, 1H), 6,95 (s, 1 H), 7,19-7,35 (m, 4 H), 8,42 (s, 1 H). MS m/z 824,4 (APCI-, M-1).

Ejemplo 24a:



[1252] El compuesto del título, ciclopropil(1-metilpiperidin-4-il)sulfamida, se preparó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 17a, sustituyendo azetidina por N-ciclopropil-1-metilpiperidin-4-amina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 0,67-0,76 (m, 4 H), 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,07-2,18 (m, 2 H), 2,22-2,26(m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 2,96-3,05 (m, 2 H), 3,45-3,48 (m, 2 H), 3,77-3,83 (m, 1 H), 6,93 (br s, 2 H), 9,78 (br s, 1 H).

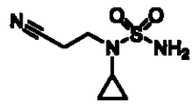
Ejemplo 25:



Compuesto 125

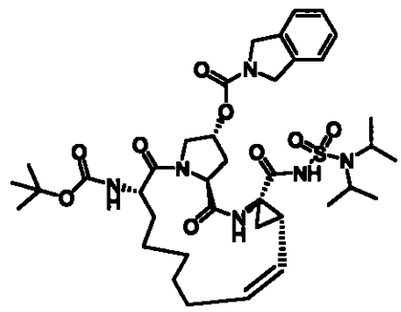
[1253] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(2-cianoetil(ciclopropil)aminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 2-cianoetil(ciclopropil)sulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 0,74-0,78 (m, 2 H), 0,98-1,01 (m, 2 H), 1,21 (s, 9 H), 1,20-1,54 (m, 7 H), 1,59-1,63 (m, 1 H), 1,74-1,77 (m, 1 H), 1,82-1,87 (m, 2 H), 2,41-2,65 (m, 6H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 1 H), 3,84-3,88 (m, 1 H), 3,97-4,04 (m, 1 H), 4,14-4,18 (m, 1 H), 4,50 (br d, 1 H), 4,60-4,72 (m, 5 H), 5,05 (t, 1 H), 5,45 (br s, 1 H), 5,68 (q, 1 H), 6,15 (br d, 1H), 7,22-7,36 (m, 4 H), 8,33 (s, 1 H). MS m/z 781,3 (APCI-, M).

Ejemplo 25a:



[1254] El compuesto del título, 2-cianoetil(ciclopropil)sulfamida, se preparó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 17a, sustituyendo azetidina por 3-(ciclopropilamino)propan-nitrilo. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 0,68-0,76 (m, 4 H), 2,36-2,37 (m, 1 H), 2,78 (t, 2 H), 3,35 (t, 2 H), 7,05 (br s, 2 H).

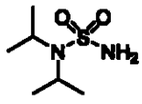
Ejemplo 26:



Compuesto 126

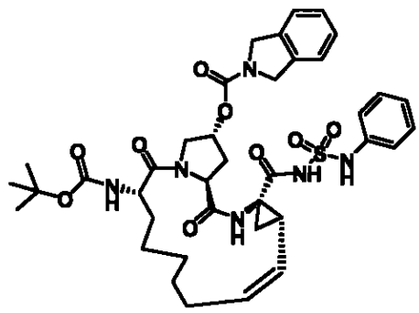
[1255] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(N,N-diisopropilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por N,N-diisopropilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,21 (s, 9 H), 1,25-1,53 (m, 20 H), 1,68-1,71 (m, 1 H), 1,81-1,87 (m, 2 H), 2,38-2,45 (m, 3 H), 2,56-2,68 (m, 1 H), 3,84-3,87 (m, 1 H), 3,94-4,01 (m, 2 H), 4,14-4,18 (m, 1 H), 4,47 (br d, 1 H), 4,58-4,68 (m, 5 H), 5,03 (t, 1 H), 5,44 (br s, 1 H), 5,62 (q, 1 H), 6,11 (br d, 1H), 7,23-7,36 (m, 4 H), 8,24 (s, 1 H), 10,29 (br s, 1 H). MS m/z 772,3 (APCI-, M).

Ejemplo 26a:



[1256] El compuesto del título, N,N-diisopropilsulfamida, se preparó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 17a, sustituyendo azetidina por diisopropilamina. ^{1}H NMR (d^6-acetona, 400 MHz) δ 1,23 (d, 12 H), 3,70-3,77 (m, 2 H), 5,67 (br s, 2 H).

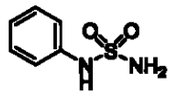
Ejemplo 27:



Compuesto 127

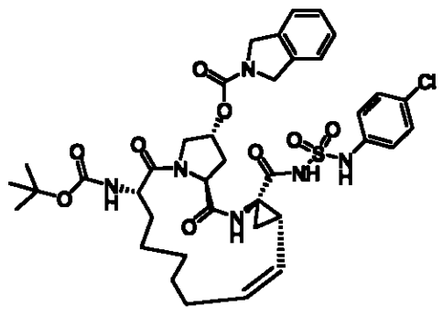
[1257] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(fenilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por fenilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,20 (s, 9 H), 1,20-1,50 (m, 8 H), 1,60-1,70 (m, 2 H), 1,78-1,86 (m, 1 H), 2,30-2,44 (m, 4 H), 3,81-3,85 (m, 1 H), 4,12-4,17 (m, 1 H), 4,45 (br d, 1 H), 4,54-4,75 (m, 6 H), 5,28 (q, 1 H), 5,43 (br s, 1 H), 6,11 (br d, 1H), 7,14-7,35 (m, 9 H), 8,22 (s, 1 H), 8,97 (br s, 1 H), 10,80 (br s, 1 H). MS m/z 764,3 (APCI-, M).

Ejemplo 27a:



[1258] El compuesto del título, fenilsulfamida, se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida (Ruta A, Esquema 2), sustituyendo ciclopropilamina por anilina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 6,95-6,98 (m, 1 H), 7,06 (br s, 2 H), 7,14-7,16 (m, 2 H), 7,24-7,28 (m, 2 H), 9,46 (br s, 1 H).

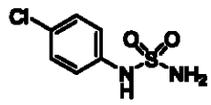
Ejemplo 28:



Compuesto 128

[1259] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-clorofenilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 4-clorofenilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,19 (s, 9 H), 1,18-1,51 (m, 8 H), 1,61-1,72 (m, 2 H), 1,76-1,87 (m, 1 H), 2,32-2,44 (m, 4 H), 3,82-3,86 (m, 1 H), 4,12-4,16 (m, 1 H), 4,45 (br d, 1 H), 4,54-4,72 (m, 6 H), 5,28 (q, 1 H), 5,43 (br s, 1 H), 6,10 (br d, 1H), 7,22-7,38 (m, 8 H), 8,24 (s, 1 H). MS m/z 798,2 (APCI-, M).

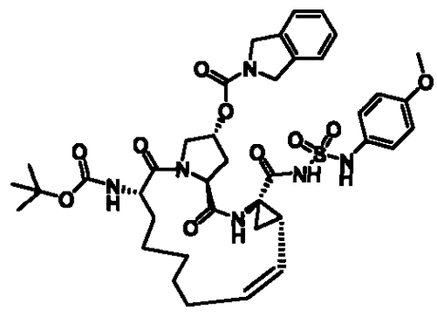
Ejemplo 28a:



[1260] El compuesto del título, 4-clorofenilsulfamida, se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida (Ruta A, Esquema 2), sustituyendo ciclopropilamina por 4-clorobencenamina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 7,09-7,12 (m, 4 H), 7,27 (d, 2 H), 9,59 (br s, 1 H).

Ejemplo 29:

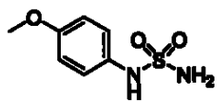
672



Compuesto 129

[1261] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-metoxifenilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 4-metoxifenilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,20 (s, 9 H), 1,18-1,54 (m, 8 H), 1,64-1,87 (m, 3 H), 2,22-2,46 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,77-3,82 (m, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,43 (br d, 1 H), 4,52-4,70 (m, 5 H), 4,88 (t, 1 H), 5,40-5,50 (m, 2 H), 6,10 (br d, 1H), 6,88-6,90 (d, 2 H), 7,18-7,35 (m, 6 H), 8,18 (s, 1 H). MS m/z 794,3 (APCI-, M).

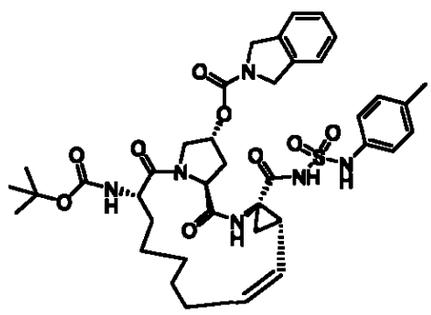
Ejemplo 29a:



[1262] El compuesto del título, 4-metoxifenilsulfamida, se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida (Ruta A, Esquema 2), sustituyendo ciclopropilamina por 4-metoxibencenamina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 3,71 (s, 3 H), 6,85-6,87 (m, 4 H), 7,11 (d, 2 H), 9,01 (br s, 1 H).

Ejemplo 30:

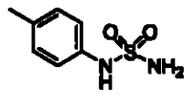
671



Compuesto 130

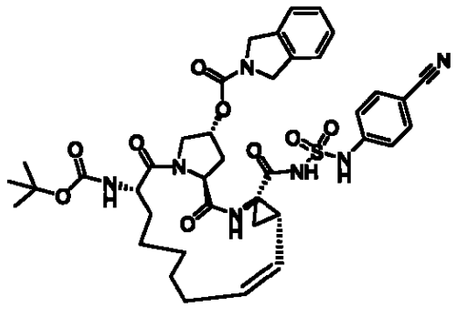
[1263] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-metilfenilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 4-metilfenilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,20 (s, 9 H), 1,20-1,52 (m, 8 H), 1,60-1,74 (m, 2 H), 1,76-1,87 (m, 1 H), 2,26-2,42 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 3,81-3,84 (m, 1 H), 4,14-4,17 (m, 1 H), 4,44 (br d, 1 H), 4,52-4,79 (m, 6 H), 5,32 (q, 1 H), 5,42 (br s, 1 H), 6,11 (br d, 1H), 7,14-7,35 (m, 8 H), 8,20 (s, 1 H), 8,79 (br s, 1 H), 10,69 (br s, 1 H). MS m/z 778,2 (APCI-, M).

Ejemplo 30a:



[1264] El compuesto del título, 4-metilfenilsulfamida, se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida (Ruta A, Esquema 2), sustituyendo ciclopropilamina por 4-metilbencenamina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 2,18 (s, 3 H), 6,91 (s, 2 H), 7,01 (s, 4 H), 9,20 (s, 1 H).

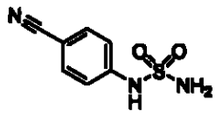
Ejemplo 31:



Compuesto 131

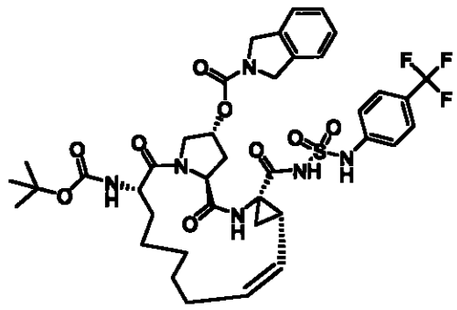
[1265] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-cianofenilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 4-cianofenilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,20 (s, 9 H), 1,18-1,53 (m, 8 H), 1,60-1,70 (m, 2 H), 1,76-1,87 (m, 1 H), 2,32-2,48 (m, 4 H), 3,85-3,88 (m, 1 H), 4,15-4,17 (m, 1 H), 4,46 (br d, 1 H), 4,57-4,71 (m, 6 H), 5,16 (q, 1 H), 5,46 (br s, 1 H), 6,10 (br d, 1H), 7,24-7,35 (m, 4 H), 7,42 (d, 2 H), 7,76 (d, 2 H), 8,28 (s, 1 H). MS m/z 788,3 (APCI-, M-1).

Ejemplo 31a:



[1266] El compuesto del título, 4-cianofenilsulfamida, se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida (Ruta A, Esquema 2), sustituyendo ciclopropilamina por 4-aminobenzonitrilo. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 7,22 (d, 2 H), 7,40 (br s, 2 H), 7,70 (d, 2 H), 10,24 (br s, 1 H).

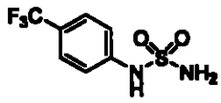
Ejemplo 32:



Compuesto 132

[1267] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-trifluorometilfenilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por 4-trifluorometilfenilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,19 (s, 9 H), 1,18-1,64 (m, 10 H), 1,82 (q, 1 H), 2,30-2,46 (m, 4 H), 3,84-3,87 (m, 1 H), 4,12-4,16 (m, 1 H), 4,47 (br d, 1 H), 4,57-4,71 (m, 6 H), 5,11 (q, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 6,12 (br d, 1H), 7,23-7,35 (m, 4 H), 7,45 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 9,53 (br s, 1 H), 11,06 (br s, 1 H). MS m/z 832,2 (APCI-, M).

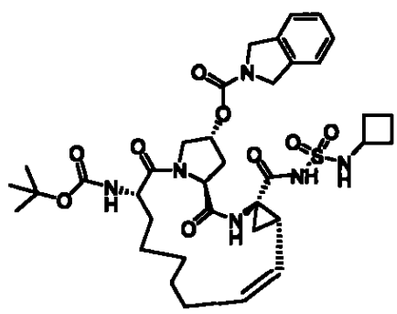
Ejemplo 32a:



[1268] El compuesto del título, 4-trifluorometilfenilsulfamida, se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron para la síntesis de N-ciclopropilsulfamida (Ruta A, Esquema 2), sustituyendo ciclopropilamina por 4-(trifluorometil)bencenamina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 7,26-7,30

(m, 4 H), 7,59 (d, 2 H), 10,05 (br s, 1 H).

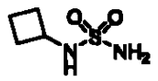
Ejemplo 33:



Compuesto 133

[1269] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(ciclobutilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por ciclobutilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,21 (s, 9 H), 1,20-1,70 (m, 11 H), 1,80-1,90 (m, 2 H), 2,02-2,09 (m, 2 H), 2,21-2,30 (m, 2 H), 2,41-2,47 (m, 3 H), 2,58-2,68 (m, 1 H), 3,75-3,87 (m, 2 H), 4,15-4,18 (m, 1 H), 4,47 (br d, 1 H), 4,57-4,72 (m, 5 H), 5,11 (t, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,63 (q, 1 H), 6,14 (br d, 1H), 6,34 (br d, 1 H), 7,23-7,36 (m, 4 H), 8,18 (s, 1 H). MS m/z 741,4 (APCI-, M-1).

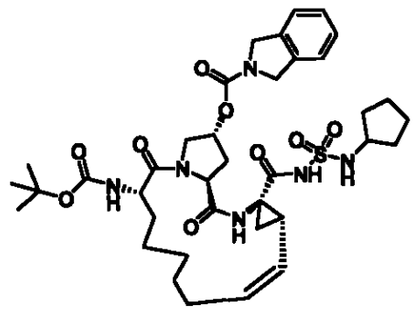
Ejemplo 33a:



[1270] El compuesto del título, ciclobutilsulfamida, se preparó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 17a, sustituyendo azetidina por ciclobutanamina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 1,20-1,60 (m, 2 H), 1,89-1,94

(m, 2 H), 2,14-2,21 (m, 2 H), 3,67 (m, 1 H), 6,42 (br s, 2 H), 6,82 (br s, 1 H).

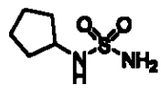
Ejemplo 34:



Compuesto 134

[1271] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(ciclopentilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por ciclopentilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,21 (s, 9 H), 1,20-1,73 (m, 15 H), 1,87-1,96 (m, 4 H), 2,41-2,49 (m, 3 H), 2,56-2,68 (m, 1 H), 3,55-3,60 (m, 1 H), 3,84-3,87 (m, 1 H), 4,15-4,18 (m, 1 H), 4,48 (br d, 1 H), 4,57-4,72 (m, 5 H), 5,08 (t, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,63 (q, 1 H), 6,15 (br d, 1H), 6,24 (br d, 1 H), 7,23-7,35 (m, 4 H), 8,25 (s, 1 H), 10,25 (br s, 1 H). MS m/z 755,4 (APCI-, M-1).

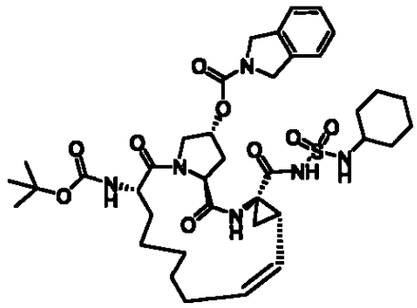
Ejemplo 34a:



[1272] El compuesto del título, ciclopentilsulfamida, se preparó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 17a, sustituyendo azetidina por ciclopentanamina. ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 400 MHz) δ 1,43-1,61 (m, 6 H), 1,80-

1,83 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 6,42 (br s, 3 H).

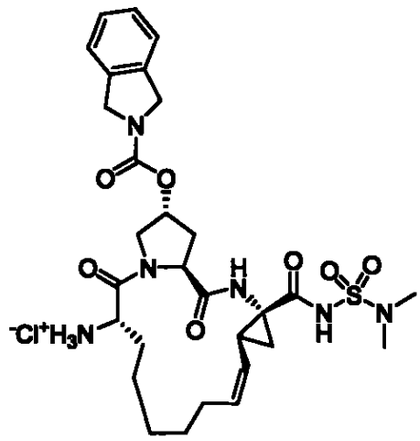
Ejemplo 35:



Compuesto 135

[1273] El compuesto 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(ciclohexilaminosulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó de acuerdo con los mismos procedimientos que se describieron en el Ejemplo 1, sustituyendo N,N-dimetilsulfamida por ciclohexilsulfamida en el Paso F. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-acetona) δ 1,21 (s, 9 H), 1,14-2,0 (m, 21 H), 2,41-2,48 (m, 3 H), 2,57-2,67 (m, 1 H), 3,07-3,16 (m, 1 H), 3,84-3,87 (m, 1 H), 4,15-4,19 (m, 1 H), 4,47 (br d, 1 H), 4,57-4,72 (m, 5 H), 5,08 (t, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,64 (q, 1 H), 6,13-6,17 (m, 2H), 7,23-7,36 (m, 4 H), 8,23 (s, 1 H), 10,30 (br s, 1 H). MS m/z 769,4 (APCI-, M-1).

[1274] Ejemplo 35a:

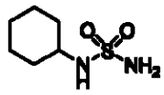


Compuesto 136

Síntesis de 14-amino-4-(N,N-dimetilsulfonil-aminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il-éster del ácido (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico, Sal HCl (Compuesto 136)

[1275] Se sintetizó tomando el Compuesto 101 (79 mg) en 0,5 ml de 4 M HCl/Dioxano y se agitó a rt durante 16 hs. A continuación, la reacción se concentró y se tomó en acetonitrilo para volver a concentrarla. Después se secó la sal clorhidrato durante la noche con una bomba de gran vacío para obtener el producto como un sólido blanco (76 mg). + APCI MS m/z 617,1 (M+1).

Ejemplo 35b:



[1276] El compuesto del título, ciclohexilsulfamida, se preparó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 17a, sustituyendo azetidina por ciclohexanamina. ^{1}H NMR (d^6–DMSO, 400 MHz) δ 1,08–1,23 (m, 5 H), 1,50–1,54 (m, 1 H), 1,65–1,68 (m, 2 H), 1,86–1,89 (m, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 6,40 (br s,

3 H).

Ejemplo 36: ensayo de la proteasa NS3–NS4

Formación del complejo NS3 con NS4A–2.

[1277] Se diluyó la NS3 de longitud completa de *E. coli* o Baculovirus recombinante hasta 3,33 µM con solución amortiguadora de ensayo y se transfirió el material a un tubo tipo Eppendorf que fue colocado en un baño de agua refrigerado a 4° C. Se agregó la cantidad de NS4A–2 apropiada para lograr una concentración de 8,3 mM en solución amortiguadora de ensayo para igualar el volumen de NS3 en el paso 2.1.1 (factor de conversión – 3,8 mg/272 µL de solución amortiguadora de ensayo). El material fue transferido a un tubo tipo Eppendorf y colocado en un baño de agua refrigerado a 4° C.

[1278] Luego de llegar al equilibrio a 4°C, se combinaron volúmenes iguales de la solución de NS3 y la de NS4A–2 en un tubo tipo Eppendorf, se mezclaron suavemente con un pipeteador manual, y se incubó la mezcla durante 15 minutos en el baño de agua a 4°C. Las concentraciones finales en la mezcla son 1,67 µM de NS3, 4,15 mM de NS4A–2 (*2485–veces en exceso molar de NS4A–2*).

[1279] Luego de 15 minutos a 4°C, el tubo con NS3/NS4A–2 fue removido y colocado en un baño de agua a temperatura ambiente durante 10 minutos. La NS3/NS4A–2 fue dividida en alícuotas de volúmenes apropiados y almacenada a –80°C (NS3 de *E. coli* corrida a 2 nM en el ensayo, alícuotas de 25 µL. NS3 de BV a 3 nM en el ensayo, alícuotas de 30 µL).

Ejemplo 37: ensayo de inhibición de NS3

[1280] Paso 2.2.5. Los compuestos de prueba fueron disueltos hasta lograr una concentración 10 mM en DMSO y luego diluidos hasta una

concentración de 2,5 mM (1:4) en DMSO. De forma habitual, los compuestos fueron agregados a una placa de ensayo en una concentración de 2,5 mM, dando una concentración inicial, luego de la dilución, de 50 µM en la curva de inhibición del ensayo. Se realizaron diluciones seriadas de los compuestos en solución amortiguadora de ensayo para proveer soluciones de prueba a menores concentraciones.

[1281] Paso 2.2.6. La NS3/NS4A–2 de *E. coli* fue diluida hasta una concentración de 4nM de NS3 (1:417,5 de 1,67 µM de solución madre – 18 µL de 1,67 µM de solución madre + 7497 µL de solución amortiguadora de ensayo). La NS3/NS4A–2 de BV fue diluida hasta una concentración de 6 nM de NS3 (1:278,3 de 1,67 µM de solución madre – 24 µL de 1,67 µM de solución madre + 6655 µL de solución amortiguadora de ensayo).

[1282] Paso 2.2.7. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y teniendo cuidado de no introducir burbujas dentro de la placa, se agregaron 50 µL de solución amortiguadora de ensayo a las cavidades A01–H01 de una placa de almacenamiento de 96 cavidades de polipropileno negro Costar.

[1283] Paso 2.2.8. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y teniendo cuidado de no introducir burbujas dentro de la placa, se agregaron 50 µL de NS3/NS4A–2 del paso 2.2.6 a las cavidades A02–H12 de la placa del paso 2.2.7.

[1284] Paso 2.2.9. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y teniendo cuidado de no introducir burbujas dentro de la placa, se transfirieron 25 µL desde las cavidades de la placa de dilución de la droga del paso 2.2.5 a las cavidades correspondientes en la placa de ensayo del paso

2.2.8. Se cambiaron las puntas del pipeteador de múltiples canales antes de transferir cada una de las filas de compuestos.

[1285] Paso 2.2.10. Utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, y teniendo cuidado de no introducir burbujas dentro de la placa, se mezclaron los contenidos de las cavidades de la placa de ensayo del paso 2.2.9 aspirando y dispensando 35µL de los 75µL de cada cavidad, cinco veces. Se cambiaron las puntas del pipeteador de múltiples canales antes de mezclar cada una de las filas de compuestos.

[1286] Paso 2.2.11. Se cubrió la placa con una tapa para placas de poliestireno, y la placa del paso 2.2.10 que contenía la proteasa NS3 y los compuestos de prueba fue preincubada durante 10 minutos a temperatura ambiente.

[1287] Mientras la placa del paso 2.2.11 se encontraba en preincubación, el sustrato RETS1 se diluyó en un tubo de 15 ml para centrífuga de polipropileno. El sustrato RETS1 se diluyó hasta una concentración de 8 µM (1:80,75 de 646 µM de solución madre – 65 µL de 646µM de solución madre + 5184 µL de solución amortiguadora de ensayo).

[1288] Después de que la placa del paso 2.2.11 hubo hecho su preincubación, y utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, se agregaron 25 µL de sustrato a todos las cavidades de la placa. Rápidamente, se mezclaron todos los contenidos de las cavidades de la placa, como en el paso 2.2.10, pero mezclando 65µL de los 100µL contenidos en las cavidades.

[1289] La placa fue leída en la modalidad cinética con el lector de placas Molecular Devices SpectraMáx Gemini XS. Ajustes de lectura: Tiempo de lectura: 30 minutos, Intervalo: 36 segundos, Lecturas: 51, Excitación λ: 335

nm, Emisión λ: 495 nm, corte: 475 nm, Mezclado automático: desactivado, Calibración: una vez, PMT: alto, Lecturas/cavidad: 6, Vmáx pts: 21 o 28/51 dependiendo de la longitud de la linealidad de la reacción.

[1290] Se determinaron los IC_{50} utilizando una ecuación de ajuste de la curva de cuatro parámetros, y luego fueron convertidos en Ki utilizando los siguientes Km:

NS3 de longitud completa de *E. coli* – 2.03 μM

NS3 de longitud completa de BV – 1,74 μM

donde $Ki = IC_{50}/(1+[S]/Km))$

Cuantificación por ELISA de la proteína marcadora seleccionable, Neomicina fosfotransferasa II (NPTII) en el Replicón subgenómico del HCV, GS4.3

[1291] El replicón subgenómico del HCV (I377/NS3–3', N° Acceso AJ242652), mantenido de forma estable en Células de hepatoma HuH–7, fue creado por Lohmann *et al. Science* 285: 110–113 (1999). El cultivo celular que contiene al replicón, designado GS4.3, fue obtenido del Dr. Christoph Seeger del Instituto para la Investigación del Cáncer, Fox Chase Cancer Center, Filadelfia, Pensilvania.

[1292] Se mantuvieron células GS4.3 a 37 °C, 5% CO_2, en DMEM (Gibco 11965–092) suplementado con L–glutamina 200 mM (100X) (Gibco25030–081), aminoácidos no esenciales (NEAA) (Biowhittaker 13–114E), Suero Fetal Bovino (FBS) (Hyclone SH3007.03) inactivado por calor (HI) y 750 μg/ml de geneticina (G418) (Gibco 10131–035). Las células fueron subdivididas 1:3 o 1:4 cada 2–3 días.

[1293] Veinticuatro hs antes del ensayo, se recolectaron las células GS4.3, se contaron y distribuyeron en placas de 96 cavidades (Costar 3585) a

7500 células/cavidad en 100 µl de medio de mantenimiento estándar (arriba) e incubaron en las condiciones que se detallaron más arriba. Para iniciar el ensayo, se removió el medio de cultivo, las células se lavaron una vez con PBS (Gibco 10010–023) y se agregaron 90 µl de Medio de Ensayo (DMEM, L–glutamina, NEAA, 10% HI FBS, sin G418). Se obtuvieron inhibidores como una solución madre 10X en Medio de Ensayo, (3 veces más diluidas desde 10 µM hasta una concentración final de 56 pM, concentración final de DMSO del 1%), se agregaron 10 µl para duplicar las cavidades, se hicieron oscilar las placas para mezclarlas, y se incubaron del mismo modo en que se describió más arriba durante 72h.

[1294] Se obtuvo un conjunto de elementos NPTII para Elisa de AGDIA, Inc. (*Sistema de pruebas de ELISA directo para Compuestos, para la Neomicina Fosfotransferasa II*, PSP 73000/4800). Se siguieron las instrucciones del proveedor, con algunas modificaciones. Se obtuvo la solución amortiguadora de lisis 10X de PEB–1 hasta incluir 500 µM de PMSF (Sigma P7626, solución madre 50 mM en isopropanol). Después de 72hs de incubación, se lavaron las células una vez con PBS y se agregaron 150 µl de PEB–1 con PMSF en cada cavidad. Las placas fueron agitadas vigorosamente durante 15 minutos, a temperatura ambiente, luego fueron congeladas a –70°C. Se descongelaron las placas, se mezclaron los lisados exhaustivamente, y se aplicaron 100 µl a una placa NPTII de Elisa. Se realizó una curva estándar. Se prepararon alícuotas a partir de los lisados de las células control tratadas con DMSO, se realizaron diluciones seriadas de los mismos con PEB–1 y con PMSF, y se aplicaron a las cavidades duplicados de la placa de ELISA, en un rango de una cantidad de lisado inicial de 150 µl–2,5 µl. Además, se

aplicaron 100 µl de la solución amortiguadora sola en duplicado como un blanco. Las placas se sellaron y agitaron suavemente a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de la incubación de captura, se lavaron las placas con 300µl de PBS–T 5X (0,5% Tween–20, PBS–T fueron provistos en el conjunto de elementos de ELISA). Para la detección, se hizo una dilución de 1X del diluyente del conjugado de la enzima MRS–2 (5X) en PBS–T, en la cual se agregaron diluciones 1:100 de los conjugados de la enzima A y B, como se describe en las instrucciones. Las placas fueron selladas nuevamente e incubadas con agitación, cubiertas, a temperatura ambiente, durante 2 h. Entonces se repitió el lavado y se agregaron 100 µl de sustrato TMB a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 minutos de incubación (temperatura ambiente, agitación, con cobertura), se detuvo la reacción con 50 µl de ácido sulfúrico 3M. Se leyeron las placas a 450 nm en un lector de placas Molecular Devices Versamáx.

[1295] Se expresó el efecto inhibidor como un porcentaje de la señal del control tratado con DMSO, y se calcularon las curvas de inhibición utilizando una ecuación de 4 parámetros: y=A+((B–A)/(1+((C/x)^D))), donde C es la mitad de la actividad máxima o EC_{50}.

Ejemplos de actividad:

Donde:

A indica una IC_{50} o EC_{50} menor que 1 μM

y B indica una IC_{50} o EC_{50} menor que 0,1 μM

Tabla 3

Compuesto	NS3–NS4 IC_{50}	EC_{50}

Compuesto	NS3–NS4 IC_{50}	EC_{50}
101	B	B
102	B	B
103	B	B
104	B	B
105	B	N/A
106	B	B
107	B	B
108	A	B
109	B	A
110	A	N/A
111	B	N/A
112	B	N/A
113	B	B
114	B	B
115	B	B
116	B	A
117	B	B
118	B	B
119	B	B
120	B	N/A
121	B	B
122	B	B

Compuesto	NS3–NS4 IC_{50}	EC_{50}
123	B	N/A
124	A	B
125	B	B
126	B	B
127	B	B
128	B	B
129	B	B
130	B	B
131	B	B
132	B	B
133	B	B
134	B	B
135	B	B

Ejemplo 38: Ensayos de Especificidad

[1296] Cuando los compuestos fueron evaluados en ensayos de especificidad, se encontró que los compuestos de Fórmula I eran selectivos en cuanto a que no muestran una inhibición significativa en Catepsina B, Quimiotripsina, Trombina o Elastasa leucocitaria.

Ejemplo 39: Análisis farmacocinético de compuestos

[1297] Los compuestos fueron sintetizados y evaluados inicialmente en cuanto a su potencia (IC_{50}) en un ensayo de la proteasa NS3/4 fluorogénico y en un sistema del replicón del HCV basado en células del mismo modo en

que se describió *más arriba*. A continuación se utilizó un análisis farmacocinético de plasma en *Rattus sp.* seguido de la administración de IV en conjunto con los estudios *in vitro* de los microsomas de hígado humano (HLM) y de la estabilidad de los hepatocitos, para dirigir el diseño de compuestos metabólicamente estables a partir de compuestos con <20 nM de potencia. Estas determinaciones fueron más tarde optimizadas aún más en cuanto a sus propiedades físicas, similares a las de las drogas, y administradas en dosis orales en *Rattus sp.* para determinar las concentraciones en hígado, corazón y plasma.

Métodos

[1298] Se sintetizaron y evaluaron inicialmente algunos compuestos en cuanto a la potencia (IC_{50}) en un ensayo fluorogénico de la proteasa NS3/4 y en un sistema del replicón del HCV, basado en células, descripto en el Ejemplo 8 que se encuentra más arriba. A continuación se utilizó el análisis farmacocinético del plasma en *Rattus sp.* luego de la administración de IV en conjunto con los estudios *in vitro* de los microsomas de hígado humano (HLM) y de la estabilidad de los hepatocitos para dirigir el diseño de compuestos metabólicamente estables a partir de compuestos con <20 nM de potencia. Estas determinaciones fueron más tarde optimizadas aún más en cuanto a sus propiedades físicas, similares a las de las drogas, y administradas en dosis orales en *Rattus sp.* para determinar las concentraciones en hígado, corazón y plasma.

[1299] Los compuestos fueron evaluados en cuanto a su limpieza hepática a lo largo del tiempo luego de una única dosis oral de 3 mg/kg en ratas. Se realizaron determinaciones toxicológicas adicionales en ratas para

aquellos compuestos que mostraron una concentración, a las 8 horas luego de la administración, que fuera al menos 100 veces mayor que la concentración del compuesto que resulta efectiva para inhibir el 50% de la inhibición máxima en el ensayo del replicón (EC_{50} del replicón), utilizando dosis orales de hasta 30 mg/kg del BID durante siete días.

Resultados

[1300] El compuesto **AR334187** brindó un valor de EC_{50} del replicón de aproximadamente 2 nM y exhibió una estabilidad *in vitro* en ensayos de incubación en rata, perro y hepatocitos humanos, cuyos datos predecirían unas tasas de limpieza del hígado bajas a moderadas. Además, este compuesto mostró un alto grado de selectividad contra un panel de otras proteasas de serina, y ninguna inhibición significativa de las isoformas del Citocromo P450 o de la actividad del canal hERG, aún en las concentraciones más altas evaluadas (10 μM).

[1301] Para el compuesto **AR334187**, una única dosis oral de 30 mg/kg en *Rattus sp.* exhibió una concentración en el hígado luego de 24 h desde la dosis que resultó al menos 200 veces mayor que el valor de EC_{50} del replicón del compuesto.

[1302] El compuesto **AR334187** exhibió niveles en corazón y plasma que resultaron hasta dos órdenes de magnitud menores que, y correlacionados cinéticamente con, las concentraciones hepáticas en los mismos animales. Utilizando una dosis oral más razonable en términos clínicos (3 mg/kg), el compuesto **AR334187** exhibió una concentración en el hígado, a las 8 horas luego de la dosis, que resultó alrededor de 100 veces mayor que el valor de EC_{50} del replicón del compuesto. Después de la exposición al compuesto

AR334187 en una dosificación oral de 30 mg/kg del BID durante 7 días, no se observó mortalidad, cambio en el peso, o anomalías en las químicas clínicas de los animales tratados.

Conclusión

[1303] Se han desarrollado pequeñas moléculas potentes, estables metabólicamente, y con disponibilidad oral, que actúan como inhibidoras de la proteasa NS3 del HCV. En concentraciones modestas de dosificación oral (3 mg/kg) estos compuestos exhiben altos niveles hepáticos (100 veces mayores que sus respectivos valores de EC_{50} del replicón) luego de las 8 horas después de la dosis. La exposición al plasma y al corazón es hasta dos órdenes de magnitud por debajo de la observada en el hígado, y las bajas concentraciones de este tipo minimizan cualquier asunto de potencial toxicología sistémica.

[1304] El compuesto **AR334187** no exhibió una toxicidad en *Rattus sp.* al ser dosificado durante siete días a 30 mg/kg del BID, proveyendo al menos un margen de seguridad de al menos 10 veces por encima de la dosis presumiblemente efectiva (3 mg/kg), que muestra concentraciones hepáticas con un exceso de 100 veces sobre el valor de EC_{50} del replicón del compuesto.

Preparación de los inhibidores virales de la Sección D

[1305] Los significados de los términos y los nombres de las estructuras utilizados en esta sección son los mismos que se han utilizado en la Sección D que se encuentra más arriba. Cualquier referencia que se encuentre dentro de esta sección que se refiera a un número particular o a alguna etiqueta debe ser entendida en el contexto del esquema de numeración o etiquetado correspondiente utilizado dentro de esta sección o en la Sección

D que se encuentra más arriba, y no en el contexto de un esquema de numeración o etiquetado posiblemente similar o idéntico utilizado en cualquier otra parte de la presente, a menos que se indique de otro modo.

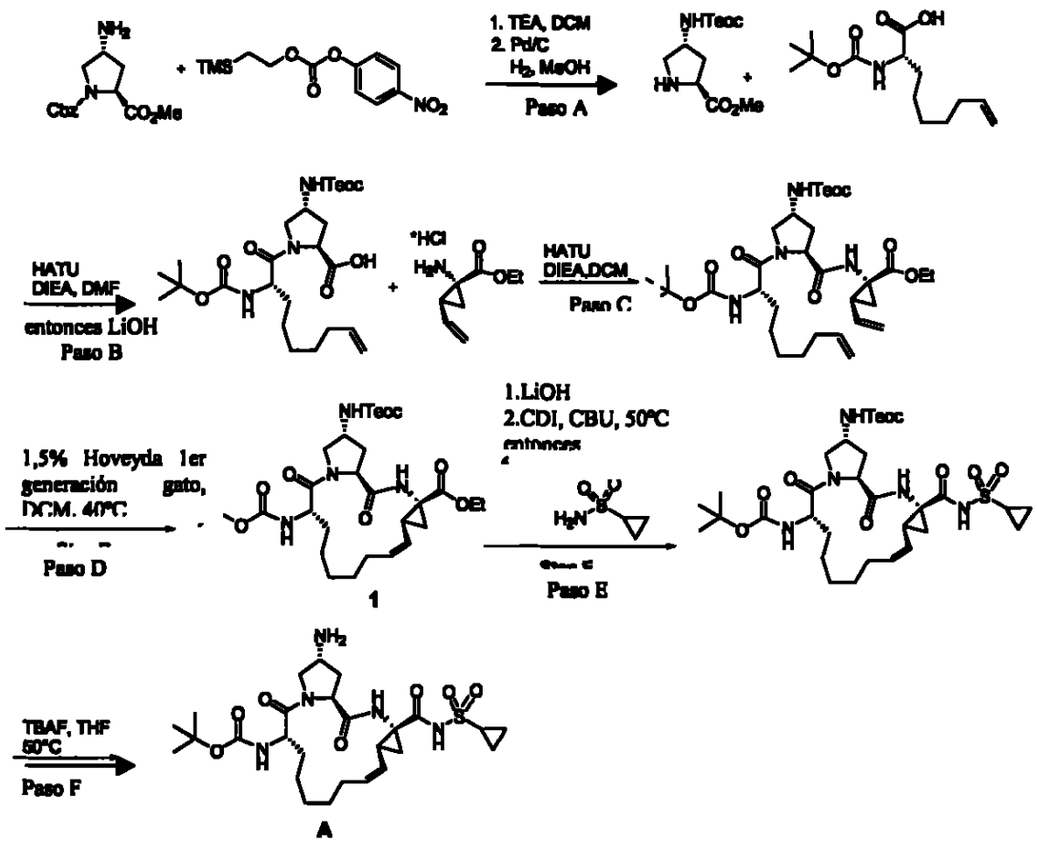
[1306] Los compuestos de fórmula XVIII pueden ser sintetizados de acuerdo a los métodos que se describen a continuación.

[1307] El clorhidrato de (2S,4R)–4–Amino–1—[benciloxicarbonil] pirrolidin–2–metilcarboxilato se encontraba disponible de Array Biopharma, el ácido 2(S)–ter–butoxicarbonilamino–non–8–enoico y el etiléster del ácido 1(R)–ter–butoxicarbonilamino–2(S)–vinil–ciclopropancarboxílico fueron preparados de acuerdo con los procedimientos descriptos en la Aplicación Internacional PCT/CA00/00353 (Publicación Nº WO 00/59929). El ácido 2(S)–ter–butoxicarbonilamino–non–8–enoico también se obtuvo de RSP Amino Acids.

[1308] Se utilizaron dos intermediarios clave A y B macrocíclicos aminoprolinas en la preparación de los inhibidores de NS3 que se muestran en los Ejemplos 1–69.

1. Preparación del Intermediario A Aminoprolina Macrocíclica Asilsulfonamida

[1309] Síntesis de ter–butiléster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)–(18–amino–4–ciclopropansulfonilaminocarbonil–2,15–dioxo–3,16–diazo–triciclo [14,3.0.04,6] nonadec–7–en–14–il)–carbámico



Esquema 1

[1310] Paso A. Se agregaron *p*–nitrofenilcarbonato de 2–(trimetilsilil) etilo (1,98 g, 6,99 mmol) y trietilamina (1,81 ml, 13,34 mmol) a una solución de clorhidrato de (2S,4R)–4–amino–1–[benciloxicarbonil] pirrolidin–2–metilcarboxilato (2,00 g, 2,34 mmol) en cloruro de metileno (25 ml). La reacción fue agitada durante 3 días, fue colocada sobre un gel de sílice y el producto eluído con EtOAc/hexanos 40% para dar un aceite incoloro. El aceite fue disuelto en metanol (20 ml) y agitado con paladio 10% sobre carbón bajo un balón de hidrógeno gaseoso. Luego de agitar durante 4 h, se filtró y concentró la reacción. El sólido resultante fue disuelto en HCl acuoso 1N (75 ml) y extraído con cloruro de metileno (75 ml). Se basificó la capa acuosa mediante

la adición de hidróxido de sodio y nuevamente se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Ambas extracciones orgánicas fueron combinadas, concentradas y el residuo resultante purificado mediante una cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/cloruro de metileno 10% para dar un sólido amarronado (1,29 g, 70%). LCMS=289(H+).

[1311] **Paso B.** Se agitó una solución de metiléster del ácido 4(*R*)–(2–trimetilsililetilcarbonilamino)–pirrolidin–2(*S*)–carboxílico (1,29 g, 4,50 mmol), el ácido 2(*S*)–*ter*–butoxicarbonilamino–non–8–enóico (1,22 g, 4,51 mmol), HATU (2,06 g, 5,41 mmol) y diisopropiletilamina (1,18 ml, 6,76 mmol) en dimetilformamida (10 ml) durante la noche. La reacción fue diluida con acetato de etilo (150 ml), lavada con una solución acuosa de HCl 1N (2 x 100 ml), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. La cromatografía en gel de sílice proporcionó un aceite que fue agitado con hidróxido de litio (0,28 g, 6,76 mmol) en metanol (5 ml) durante 2 h. La reacción fue diluida con cloruro de metileno y lavada con HCl acuoso 1N, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para lograr 1,2 g (49%) del producto.

[1312] **Paso C.** Se agregó una solución de HCl/dioxano 4N (2,87 ml, 11,46 mmol) al etiléster del ácido 1(*R*)–*ter*–butoxicarbonilamino–2(*S*)–vinil–ciclopropancarboxílico (0,70 g, 2,75 mmol). Luego de agitar durante 2 h, la reacción fue concentrada para dar un sólido. Se agregó a este sólido el ácido 1–(2(*S*)–*ter*–butoxicarbonilamino–non–8–enoil)–4(*R*)–(2–trimetilsililetil carbonilamino)–pirrolidin–2(S)–carboxílico (1,21 g, 2,29 mmol), HATU (1,05 g, 2,75 mmol) y diisopropiletilamina (1,60 ml, 9,17 mmol) y cloruro de metileno (10 ml), y la reacción fue agitada durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se colocó sobre un gel de sílice y se eluyó con una solución acetato

de etilo/hexanos 50% para dar el producto como un aceite no coloreado (1,27 g, 83%). 665(H+)

[1313] **Paso D.** Se degaseó una solución de etiléster del ácido 1–{[1–(2(*S*)–*ter*–butoxicarbonilamin–non–8–enoil)–4(*R*)–(2–trimetilsililetilcarbonilamino)–pirrolidin–2(*S*)–carbonil]–amino}–2(*S*)–vinil–ciclopropan–1–(*R*)–carboxílico (2,57 g, 3,87 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) durante una hora mediante el burbujeo de N_2 a través de la solución. Se agregó dicloro(*o*–isopropoxifenil–metilen)(triciclohexilfosfina)rutenio (II) (0,116 g, 0,193 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. La reacción fue concentrada, colocada sobre un gel de sílice y eluída con acetato de etilo/hexanos 50% para dar el producto (2,01 g, 3,16 mmol, 82%). 637,0 (H+).

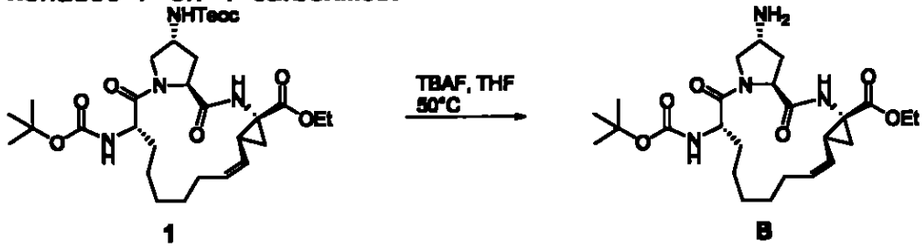
[1314] **Paso E.** A una solución de etiléster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)–(14–ter–butoxicarbonilamino–2,15–dioxo–18–(2–trimetilsilanil–etioxicarbonilamino)–3,16–diazo–triciclo[14,3.0.04,6]nonadec–7–en–4–carboxílico (1,94 g, 3,04 mmol) en metanol/agua 10:1 (10 ml) se le agregó hidróxido de litio (1,02 g, 24,37 mmol) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue detenida mediante la adición de HCl 1N (50 ml) y extraída en cloruro de metileno (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 ml), secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas para dar un sólido (1,78 g, 2,92 mmol). Se calentó una solución de este ácido junto con diimidazol de carbonilo (0,711 g, 4,39 mmol) en dicloroetano a 50°C. Después de 1 h, el análisis por HPLC indicó la presencia del material inicial, por lo que se añadió diimidazol de carbonilo adicional (0,1 g). Después de una hora adicional de agitación a 50°C, el análisis por HPLC indicó el consumo completo del material de partida. Se

agregó una solución de cloruro de ciclopropansulfonilo (0,46 g, 3,80 mmol) y DBU (0,57 g, 3,80 mmol) a la reacción y ésta fue calentada 50°C. Luego de 1 h, la reacción no se había completado aún, a juzgar por el monitoreo de HPLC, por lo que se agregaron 0,07 g de ciclopropilsulfonamida y 0,1 g de DBU adicionales. Después de agitar durante unos 30 minutos adicionales, se juzgó que la reacción se había completado. La reacción fue enfriada, colocada sobre un gel de sílice y el producto fue eluído con un gradiente de metanol/DCM 3% a metanol/DCM 7,5% como un sólido blanco. LCMS 710,5 (H–)

[1315] **Paso F.** Se agitaron juntas una solución de 1 (0,80 g, 1,124 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 1,4 ml) a 50°C durante 1 h. La reacción fue enfriada, colocada sobre un gel de sílice y el producto fue eluído con un gradiente de metanol/DCM 5% a metanol/DCM 25% como un sólido blanco (0,51 g). LCMS = 568,(H+)

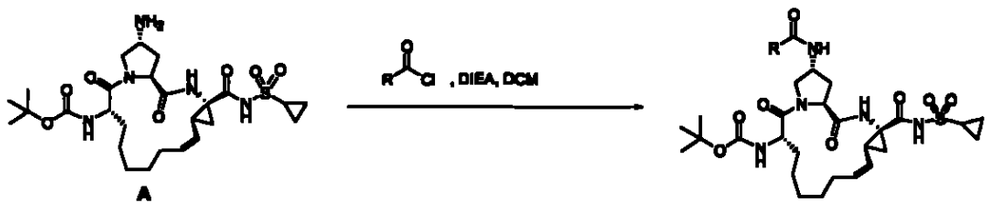
2. Preparación del Intermediario B Éster de Aminoprolina Macrocíclica

[1316] Síntesis de etiléster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)–18–amino–14–*ter*–butoxicarbonilamino–2,15–dioxo–3,16–diaza–triciclo[14,3.0.$0^{4,6}$] nonadec–7–en–4–carboxílico.



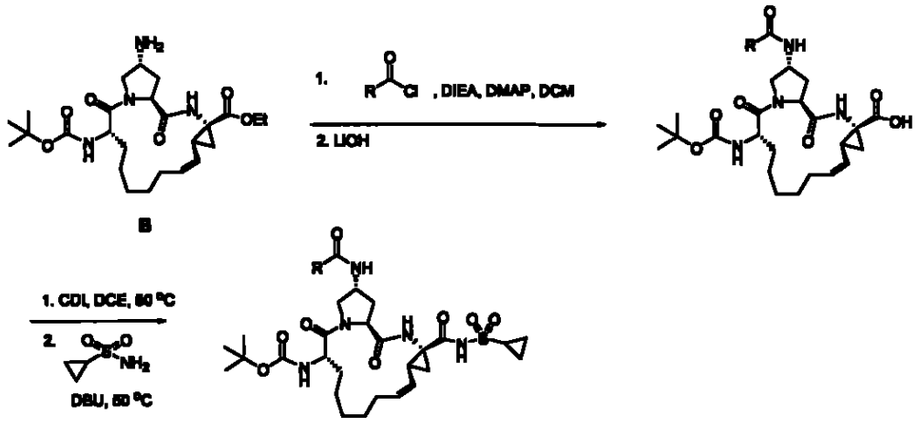
1 B

Ruta 1



A

Ruta 2

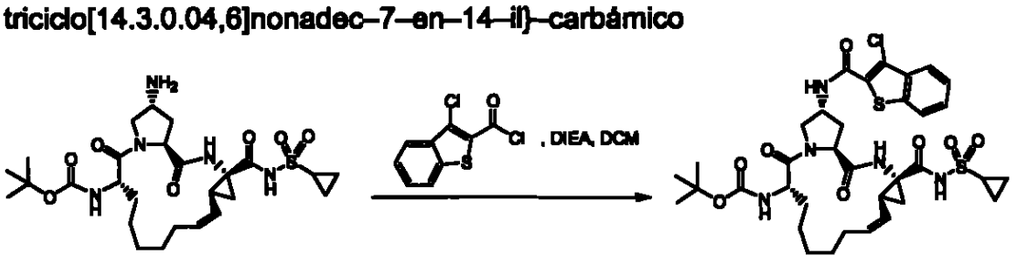


B

Esquema 3

Ejemplo 1

[1319] Síntesis de ter–butil–éster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)–{18–[(3–cloro–benzo[b]tiofen–2–carbonil)–amino]–4–ciclopropansulfonilaminocarbonil–2,15–dioxo–3,16–diaza–triciclo[14.3.0.04,6]nonadec–7–en–14–il}–carbámico



[1320] Una solución de ter–butiléster del ácido (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)–(18–amino–4–ciclopropansulfonilaminocarbonil–2,15–dioxo–3,16–diaza–triciclo

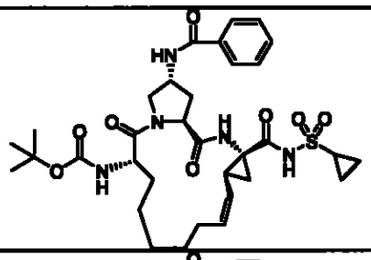
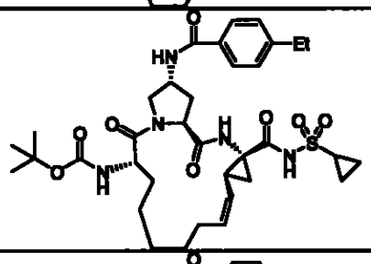
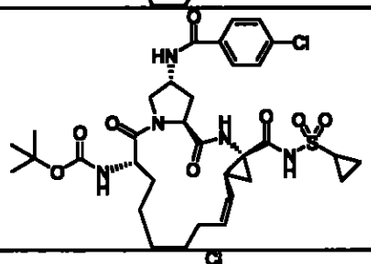
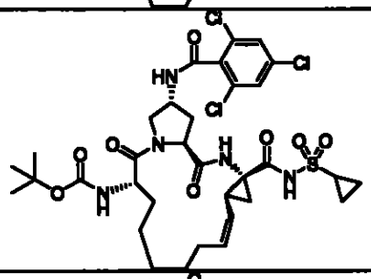
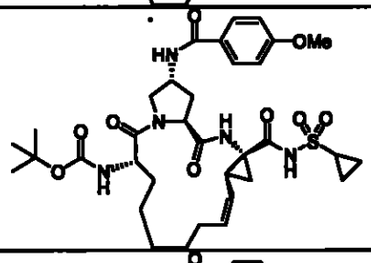
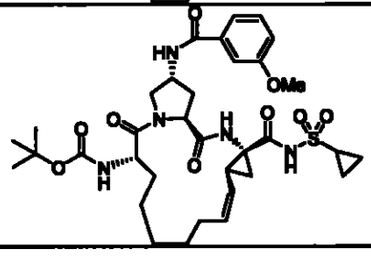
[14.3.0.04,6] nonadec–7–en–14–il)–carbámico (0,254 g, 0,44 mmol), cloruro de 3–cloro–benzo[b]tiofen–2–carbonilo (0,124 g, 0,54 mmol) y DIEA (0,087 g, 0,67 mmol) fue sometida a agitación en DCM a temperatura ambiente. Luego de 1 h, la reacción se depositó sobre gel de sílice y el producto fue eluído como un sólido blanco utilizando un gradiente de metanol/DCM 1% a metanol/DCM 5%. ^{1}H NMR (C_6D_6, 400 MHz) δ 7,66–7,70 (m, 1H), 7,22–7,24 (m, 1H), 7,04–7,07 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,83 (bs, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,18 (t, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,48–4,50 (b, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,8–4,0 (m, 1H), 3,65–3,74 (m, 1H), 3,20–3,35 (M, 1H), 2,78–2,85 (M, 1H), 2,55–2,65 (m, 1H), 2,3–2,4 (m, 1H), 1,95–2,15 (m, 2H), 1,75–1,85 (m, 1H), 1,20–1,40 (m, 16 H), 0,95–1,15 (m, 5H) 0,4–0,5 (M, 1H), 0,25–0,35 (M, 1H); LCMS = 662 (H^+ – Boc)

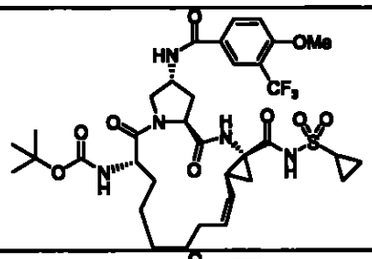
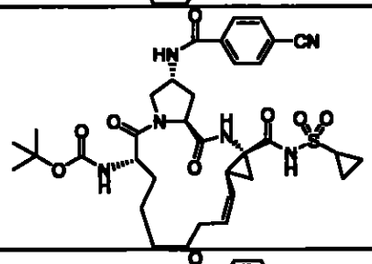
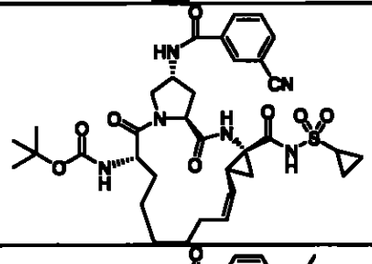
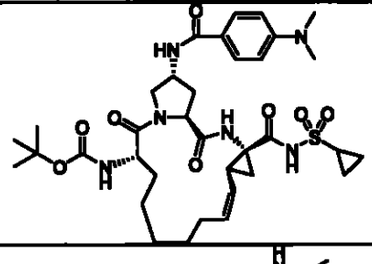
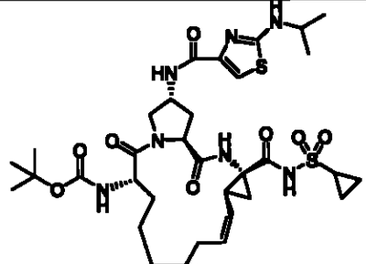
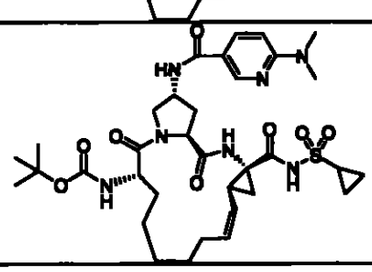
Ejemplos 2–69

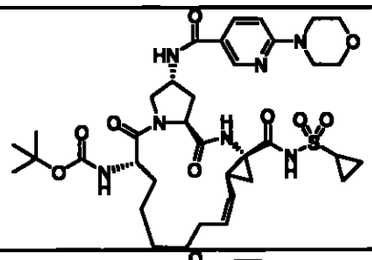
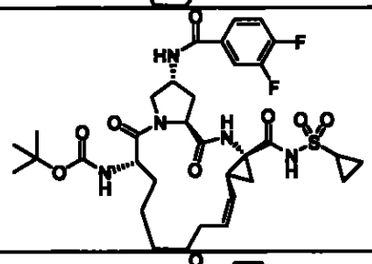
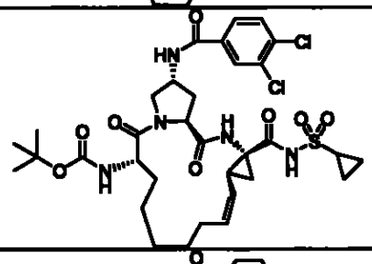
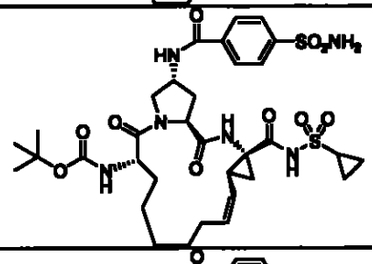
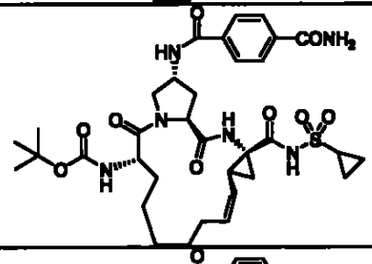
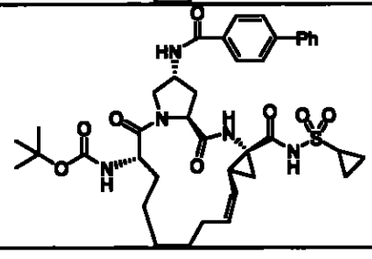
[1321] Los ejemplos que se encuentran a continuación se realizaron siguiendo alguno de los procedimientos generales descriptos para la síntesis del Ejemplo 1, sustituyendo con el cloruro de acilo o el ácido/HATU carboxílico apropiado para el cloruro de 3–cloro–benzo[b]tiofen–2–carbonilo, o a través de procedimientos de acoplamiento de amidas y acilsulfonamidas similares, como se describió en el Ejemplo 1 y en la síntesis de **A**, pero adoptando en este caso la ruta 2 del Esquema 3.

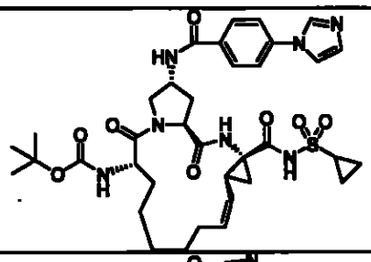
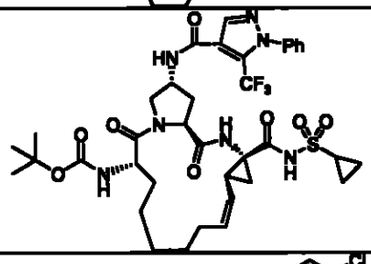
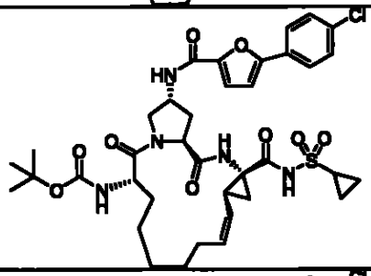
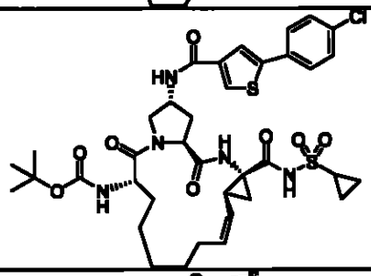
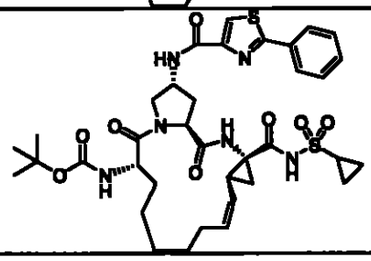
Tabla 4

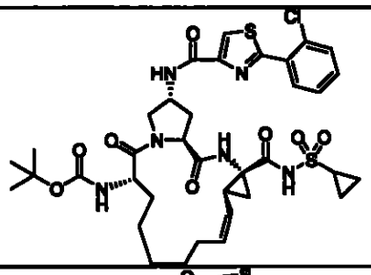
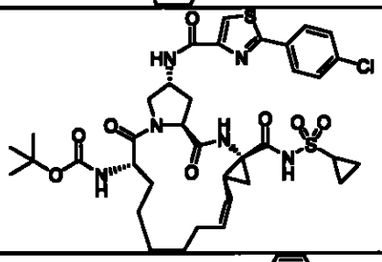
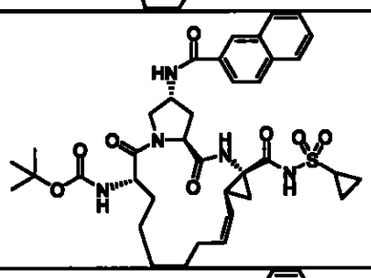
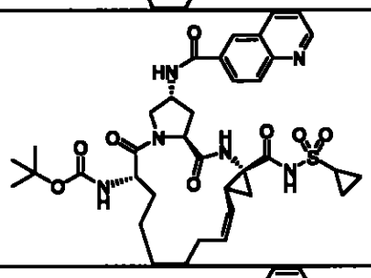
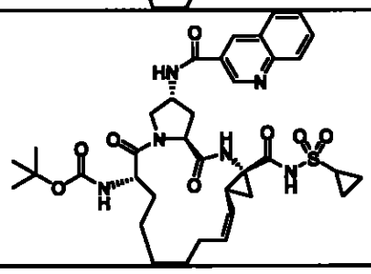
EJEMPLO	ESTRUCTURA	LCMS

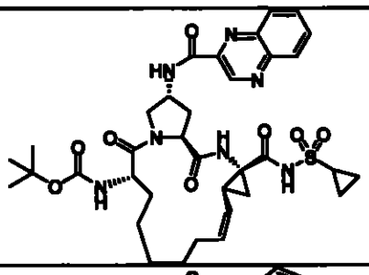
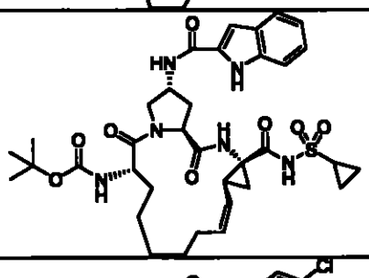
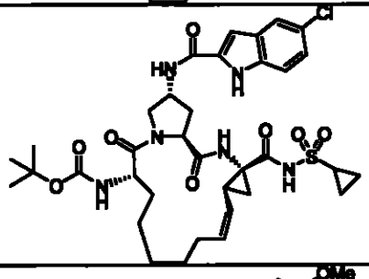
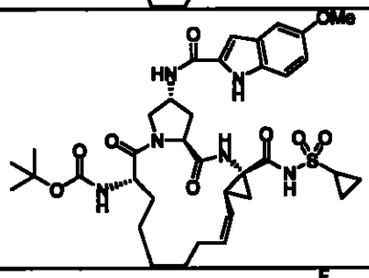
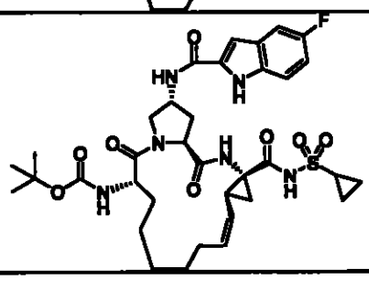
2		672,0 (H^+)
3		700,0 (H^+)
4		705,9 (H^+)
5		773,7 (H^+)
6		702,0 (H^+)
7		701,9 (H^+)

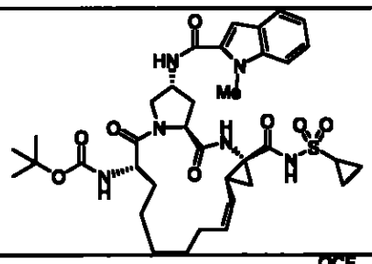
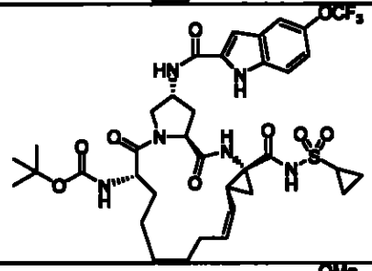
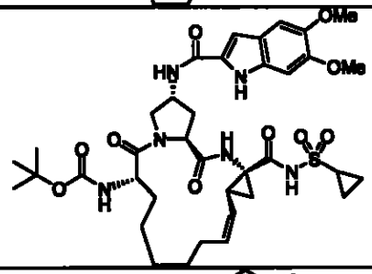
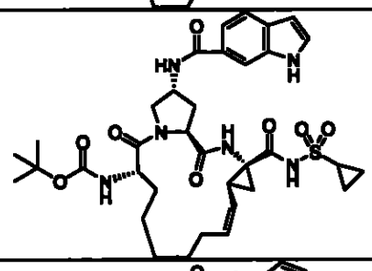
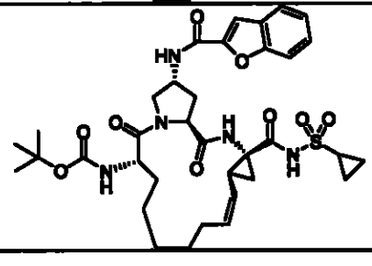
8		769,9 (H^+)
9		696,9 (H^+)
10		696,9 (H^+)
11		715,0 (H^+)
12		736,1 (H^+)
13		716,1 (H^+)

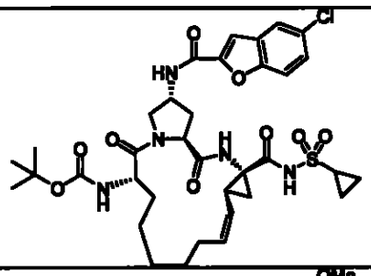
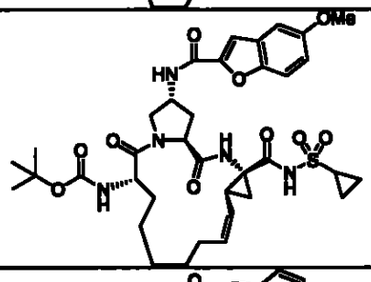
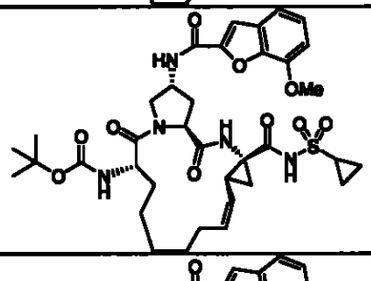
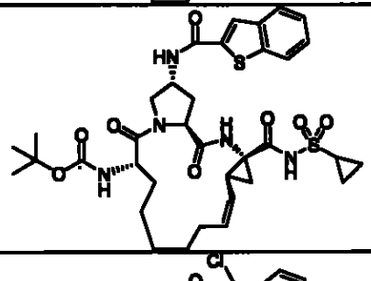
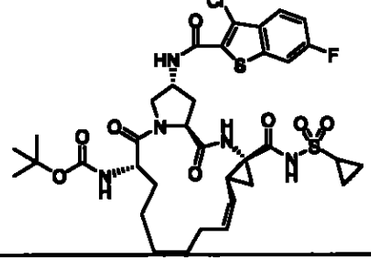
14		758,1 (H^+)
15		707,9 (H^+)
16		739,8 (H^+)
17		750,0 (H^+)
18		714,9 (H^+)
19		746,3 (– H)

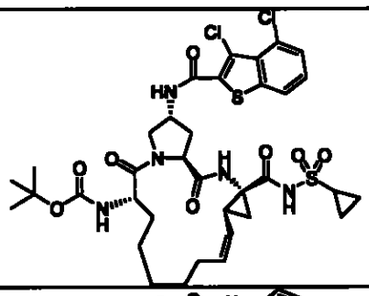
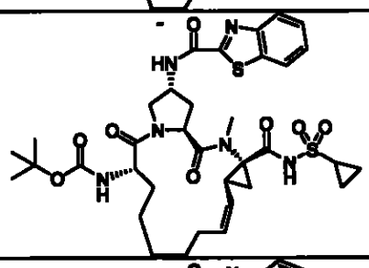
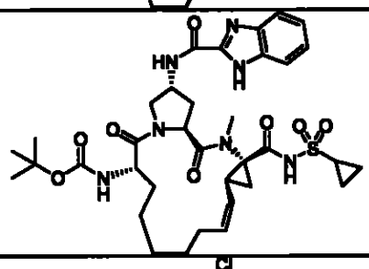
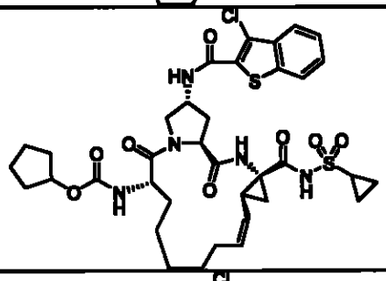
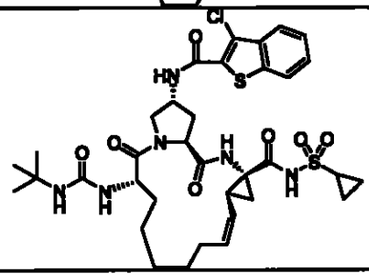
20		738,2 (H^+)
21		706,2 (H^+ – Boc)
22		771,9 (H^+)
23		787,7 (H^+)
24		754,9 (H^+)

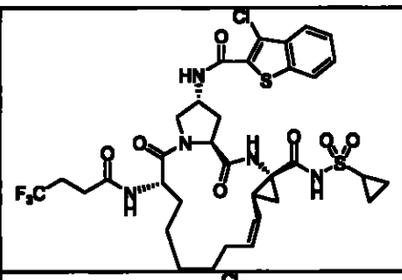
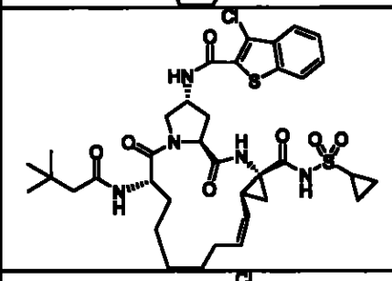
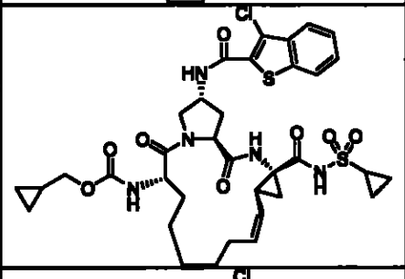
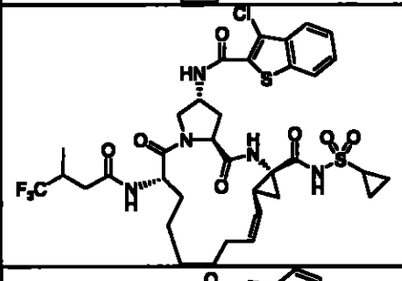
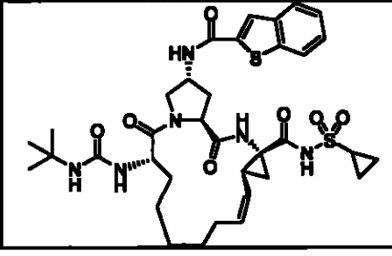
25		788,8 (H^+)
26		788,9 (H^+)
27		722,0 (H^+)
28		723,1 (H^+)
29		721,3 (H^-)

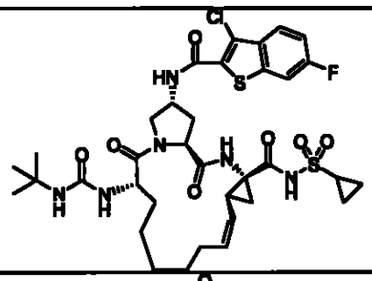
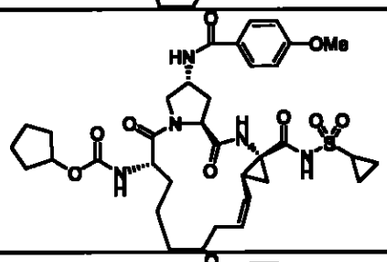
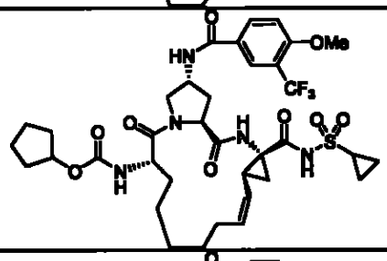
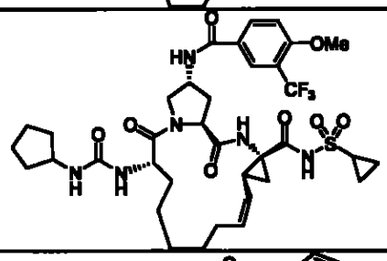
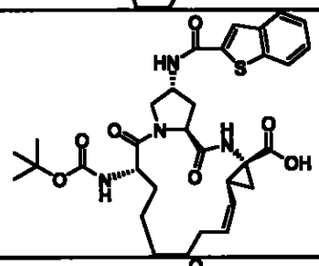
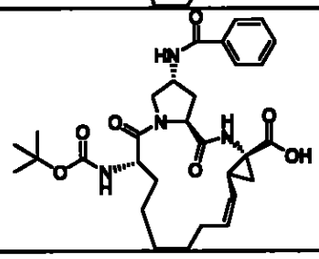
30		723,9 (H^+)
31		710,9 (H^+)
32		744,9 (H^+)
33		740,9 (H^+)
34		728,9 (H^+)

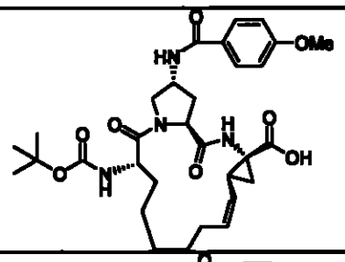
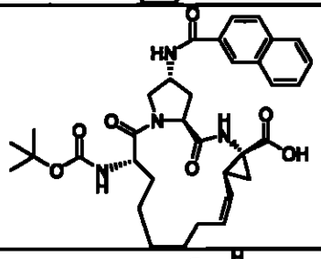
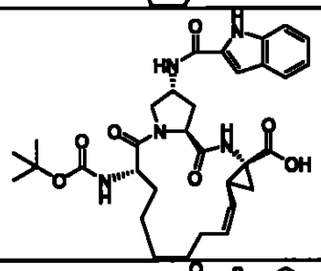
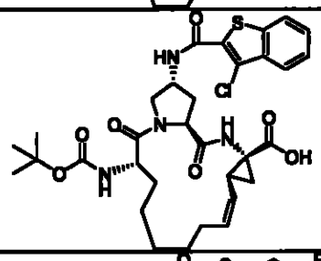
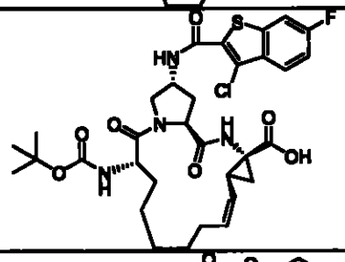
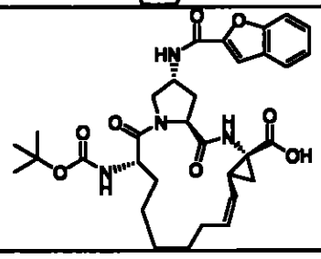
35		724,9 (H^+)
36		794,9 (H^+)
37		771,0 (H^+)
38		710,9 (H^+)
39		712,0 (H^+)

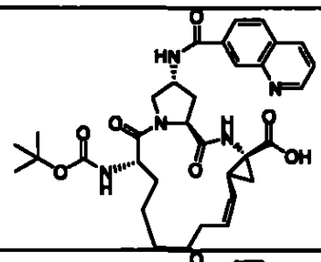
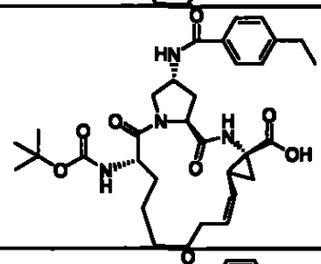
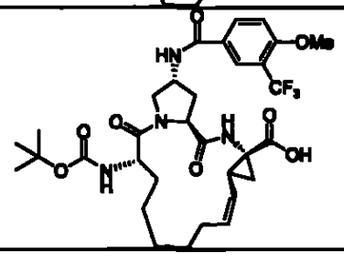
40		745,9 (H^+)
41		741,9 (H^+)
42		741,9 (H^+)
43		726,6 (H^-)
44		779,9 (H^+)

45		795,8 (H^+)
46		629,1 (H^+ – Boc)
47		712,0 (H^+)
48		774,0 (H^+)
49		761,0 (H^+)

50		786,0 (H^+)
51		760,1 (H^+)
52		760,1 (H^+)
53		800,1 (H^+)
54		727,1 (H^+)

55		779,0 (H^+)
56		714,1 (H^+)
57		782,0 (H^+)
58		781,2 (H^+)
59		624,9 (H^+)
60		569,0 (H^+)

61		599,0 (H^+)
62		619,0 (H^+)
63		608,0 (H^+)
64		658,9 (H^+)
65		676,9 (H^+)
66		609,0 (H^+)

67		620,0 (H^+)
68		597,0 (H^+)
69		666,9 (H^+)

Ensayo de la proteasa NS3–NS4

Formación del complejo NS3 con NS4A–2.

[1322] Se diluyó NS3 de longitud completa de *E. coli* recombinante o Baculovirus hasta 3,33 μM con la solución amortiguadora de ensayo, y se transfirió a un tubo Eppendorf que fue depositado en un baño de agua en un refrigerador a 4 °C. Se agregó la cantidad apropiada de NS4A–2 en una concentración de 8,3mM en solución amortiguadora de ensayo a un volumen equivalente de NS3 en el paso 2.1.1 (factor de conversión – 3,8mg/272µL de solución amortiguadora de ensayo). El material se transfirió a un tubo Eppendorf y se depositó en un baño de agua refrigerado a 4 °C.

[1323] Una vez equilibradas a 4 °C, se combinaron volúmenes iguales de las soluciones de NS3 y NS4A–2 en un tubo Eppendorf, se

mezclaron suavemente con un pipeteador manual, esta solución fue incubada durante 15 minutos en el baño de agua a 4 °C.

[1324] Pasados los 15 minutos a 4 °C, el tubo Eppendorf que contenía NS3/NS4A–2 fue fraccionado en alícuotas de volúmenes apropiados que se guardaron a –80 °C (La NS3 de E. coli a 2nM en el ensayo, alícuotas a 25 µl. NS3 de BV corrida a 3nM en el ensayo, alícuotas a 30 µl).

Ensayo de inhibición de NS3.

[1325] Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO hasta una concentración de 10 mM, y luego se diluyeron con DMSO hasta una concentración de 2,5 mM. Como es usual, los compuestos se agregaron a una placa de ensayos en una concentración de 2,5 mM, brindando luego de la dilución, una concentración inicial de 50 µM en la curva de inhibición del ensayo. Se realizaron diluciones seriadas en la solución amortiguadora de ensayo para proporcionar soluciones de análisis a concentraciones más bajas.

[1326] Se diluyó la NS3/NS4A–2 de *E. coli.* hasta una concentración de 4 nM NS3 (1:417.5 de la solución 1.67µM de reserva – 18µL de la solución 1.67µM de reserva + 7497µL de solución amortiguadora de ensayo).

[1327] Se diluyó la NS3/NS4A–2 de BV hasta una concentración de 6 nM NS3 (1:278.3 de la solución 1.67µM de reserva – 24µL de la solución 1.67µM de reserva + 6655µL de solución amortiguadora de ensayo).

[1328] Agregar 50µL de la solución amortiguadora de ensayo a las cavidades A01–H01 de una placa de almacenamiento Costar de 96 cavidades, de polipropileno negro, utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, e intentando no introducir burbujas en la placa.

[1329] Agregar 50µL de NS3/NS4A–2 diluído del paso 2.2.6 a las cavidades A02–H12 de la placa del paso 2.2.7, utilizando el pipeteador de múltiples canales, e intentando no introducir burbujas en la placa.

[1330] Transferir 25 µL de las cavidades de la placa de dilución de droga del paso 2.2.5 a las cavidades correspondientes de la placa de ensayo del paso 2.2.8, utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, e intentando no introducir burbujas en la placa. Cambiar las puntas de pipeta del pipeteador de múltiples canales para cada hilera de compuestos transferidos.

[1331] Mezclar las cavidades de la placa de ensayo del paso 2.2.9 aspirando y descargando 35µl de los 75µl presentes en cada cavidad cinco veces, utilizando el pipeteador manual de múltiples canales, e intentando no introducir burbujas en la placa. Cambiar las puntas de pipeta del pipeteador de múltiples canales para cada hilera de cavidades mezclada.

[1332] Cubrir la placa con una tapa para placas de poliestireno y pre–incubar la placa del paso 2.2.10 que contiene la proteasa NS3 y los compuestos de prueba, durante 10 minutos a temperatura ambiente.

[1333] Mientras la placa del paso 2.2.11 se pre–incuba, diluir el sustrato RETS1 en un tubo para centrífuga de 15 ml.

[1334] Diluir el sustrato RETS1 hasta una concentración de 8 µM (1:80.75 de la solución 646 µM de reserva – 65 µL de la solución 646 µM de reserva + 5184 µL de la solución amortiguadora de ensayo).

[1335] Una vez que la placa ya se encuentre pre–incubada, agregar 25 µl de sustrato a todos las cavidades de la placa, utilizando el pipeteador manual de múltiples canales. Mezclar rápidamente la placa como se describió en el paso 2.2.10, mezclando 65 µl de los 100 µl presentes en las cavidades.

[1336] Leer la placa en modalidad cinética, en un Equipo Molecular Spectramax Gemini XS para lectura de placas. Ajuste del Lector: Tiempo de Lectura: 30 minutos, Intervalo: 36 segundos, Lecturas: 51, Excitación λ: 335nm, Emision λ: 495nm, límite: 475nm, Automezcla: apagado, Calibrar: una sola vez, PMT: alto, Lecturas/cavidad: 6, Vmax pts: 21 o 28/51 dependiendo de la extensión de la linealidad de la reacción.

[1337] IC_{50}: se determinan utilizando una ecuación de ajuste a una curva de cuatro parámetros, y son convertidos a valores de Ki utilizando los siguientes valores de Km

NS3 de longitud total de *E. coli* – 2.03 μM

NS3 de longitud total de BV – 1.74 μM

donde $Ki = IC_{50}/(1+[S]/Km))$

Ejemplos de actividad:

En donde:

A indica un IC50 de menos de 10 μM

B indica un IC50 de menos de 1 μM

y C indica un IC50 de menos de 0.1 μM

Tabla 5

Ejemplo #	NS3–NS4 IC50	Ejemplo #	NS3–NS4 IC50
1	C	36	C
2	C	37	C
3	C	38	C
4	C	39	C
5	C	40	C

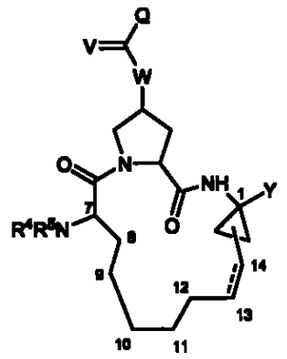
Ejemplo #	NS3–NS4 IC50	Ejemplo #	NS3–NS4 IC50
6	C	41	C
7	C	42	C
8	C	43	C
9	C	44	C
10	C	45	C
11	C	46	C
12	C	47	C
13	C	48	
14	C	49	C
15	C	50	C
16	C	51	C
17	C	52	C
18	C	53	C
19	C	54	C
20	C	55	C
21	C	56	C
22	C	57	C
23	C	58	C
24	C	59	A
25	C	60	A
26	C	61	A
27	C	62	B

Ejemplo #	NS3–NS4 IC50	Ejemplo #	NS3–NS4 IC50
28	C	63	B
29	C	64	B
30	C	65	B
31	C	66	B
32	C	67	A
33	C	68	A
34	C	69	A
35	C		

Intermediarios de la síntesis

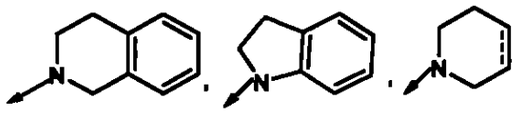
[1338] Algunos intermediarios de los esquemas de síntesis están contemplados dentro de las realizaciones. A continuación se muestran ejemplos de intermediarios útiles.

[1339] Un compuesto que tiene la fórmula:



[1340] donde:

[1341] Q es un anillo central que se selecciona entre:



[1342] donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, sustituido C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, sustituido C_{1-6} alcoxi, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

[1343] o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, 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;

[1344] 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, 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;

[1345] R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[1346] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual

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

[1347] 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, hidroxi, 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, 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; 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;

[1348] Y es $COOR^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo;

[1349] p= 0 o 1;

[1350] V se selecciona entre O, S, o NH;

[1351] 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;

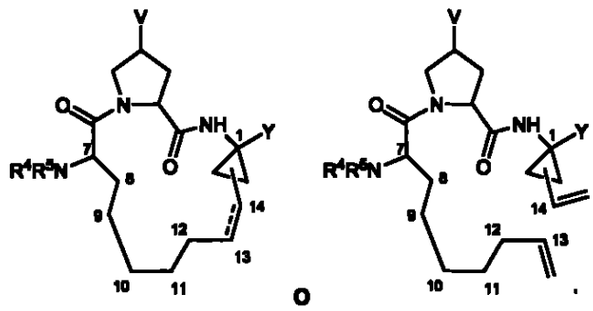
[1352] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[1353] R^{21} 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, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[1354] R^{22} 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} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[1355] Un compuesto que tiene la fórmula:



o

[1356] donde:

[1357] 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, 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;

[1358] 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[1359] 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[1360] R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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;

[1361] Y es $COOR^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo;

[1362] p= 0 o 1;

[1363] V se selecciona entre OH, SH, o NH_2;

[1364] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[1365] R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta

5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 o 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[1366] R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

Metabolitos

[1367] Algunas realizaciones son metabolitos de compuestos de las Fórmulas I–XIX. en algunos casos, los metabolitos son en sí mismos compuestos de las Fórmulas I–XIX. A continuación se presentan ejemplos de metabolitos útiles.

[1368] Los metabolitos de los compuestos de las Fórmulas I–XIX se pueden identificar por el siguiente procedimiento:

[1369] 1. Suspender Hepatocitos en KHB suplementado (Krebs–Henseleit Buffer a f 7.3) a una densidad de aproximadamente 2×10^6 hepatocitos viables por ml.

[1370] 2. Preparar soluciones madre (20μM) de ITMN–187 y ITMN–191 en KHB.

[1371] 3. Agregar 50μl de ITMN–187 o ITMN–191 a 50μl de suspensión de hepatocitos en una placa de polipropileno de 96 cavidades. La concentración final de sustrato es de 10μM (~ 7 μg/mL).

[1372] 4. Incubar la placa a 37°C, 5% CO_2 con saturación de humedad durante 0 a 2 horas.

[1373] 5. Terminar la reacción con 100μl de acetonitrilo y agitar la placa a 700 rpm durante 30 segundos.

[1374] 6. Centrifugar las placas en forma inmediata en una centrífuga (1,500 x g) durante 10 min para formar pellets con los hepatocitos desnaturalizados.

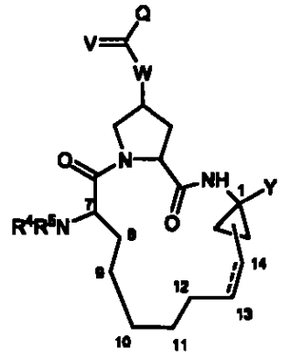
[1375] 7. Transferir 180μl de sobrenadante a otra placa.

[1376] 8. Combinar el contenido de las cavidades , evaporar el solvente con N_2 a 37°C, reconstituir el residuo 75/25 agua/acetonitrilo, v/v y analizar por LC–MS/MS.

[1377] Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a realizaciones específicas de la misma, los especialistas entenderán que se pueden practicar diversos cambios y utilizar equivalentes en la misma sin apartarse del verdadero espíritu y alcance fe la invención. Además, se pueden introducir numerosas modificaciones para adaptarla a situaciones específicas, materiales, composiciones de materiales, procesos, paso o pasos del proceso, al objeto, espíritu y alcance de la presente invención. Se pretende incluir todas dichas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

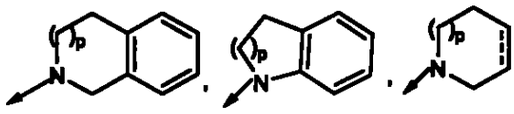
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula I:



I

donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxiamino, alcoxiheterociclilo, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7, 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;

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, 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;

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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

725

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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;

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 $C_{6\ o\ 10}$ 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}

724

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 a C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7, $NR^{1a}R^{1b}$, o (CO)OH, o R^8 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;

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,

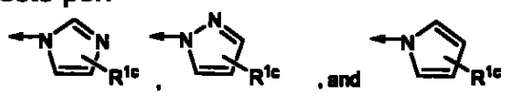
o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y $C_{6\text{ o }10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo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

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,

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,

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



;

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,

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

p= 0 o 1;

V se selecciona entre O, S, o NH;

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;

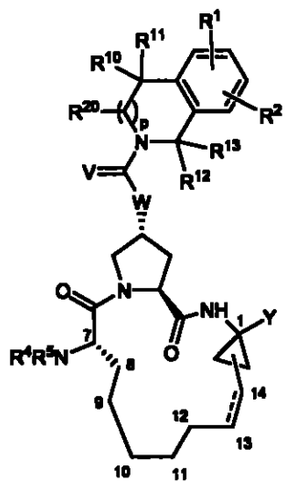
las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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}

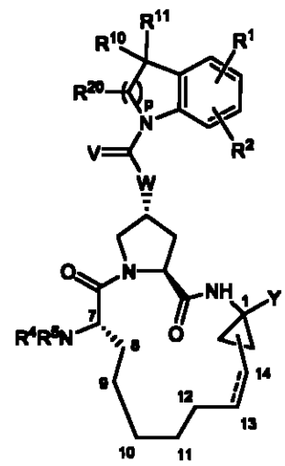
alcoxi, hidroxi–C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo;

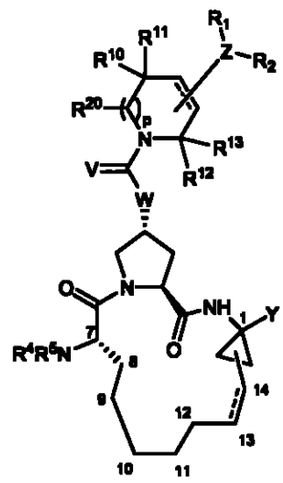
con la salvedad de que el compuesto de Fórmula I no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



II



III



IV

donde:

(aa) R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, 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, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

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

(cc) 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, 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;

(dd) 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(ee) 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(ff) 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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^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;

(gg) 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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 a 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;

(hh) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

(ll) p= 0 o 1;

(jj) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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; 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 $(CH_2)_nOR^6$;

(kk) R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, hidroxi–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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(ll) n = 1–4;

(mm) V se selecciona entre O, S, o NH;

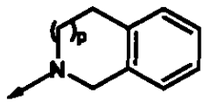
(nn) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15}, o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15}, donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

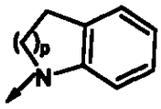
(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

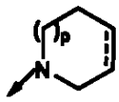
(pp) R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ arilo 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;

o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

(qq) R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

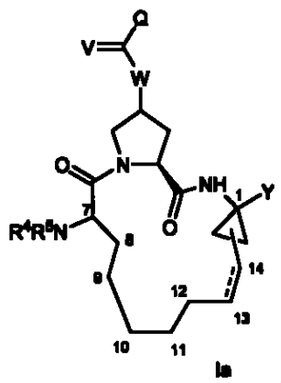
2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es  .

3. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es  .

4. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es  .

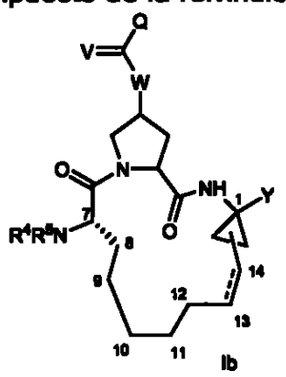
735

5. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



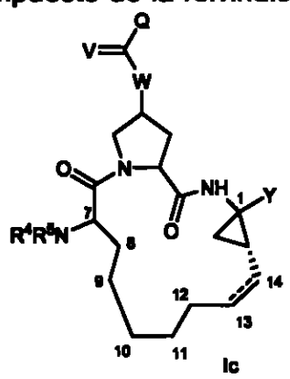
tiene la fórmula Ia: Ia .

6. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



tiene la fórmula Ib Ib .

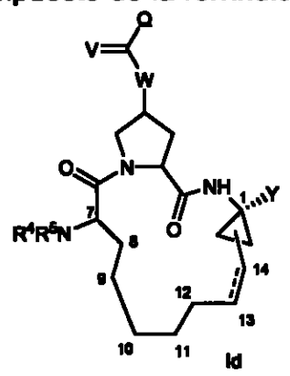
7. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Ic

tiene la fórmula Ic: .

8. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

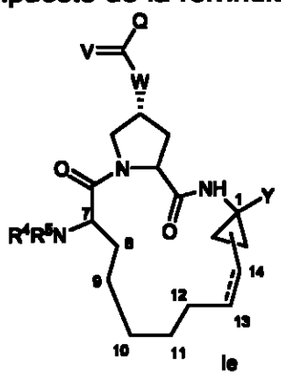


Id

tiene la fórmula Id: .

737

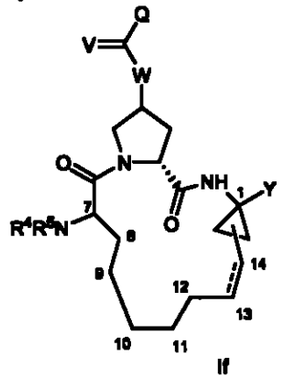
9. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



Ie

tiene la fórmula Ie:

10. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

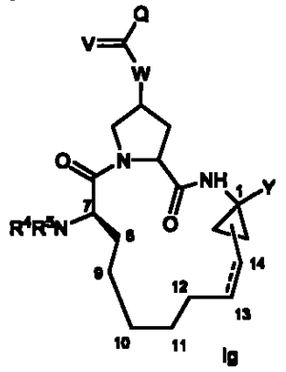


If

tiene la fórmula If:

736

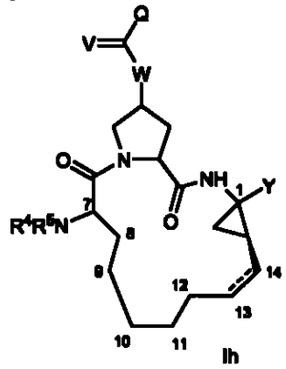
11. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE 738



Ig

tiene la fórmula Ig:

12. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

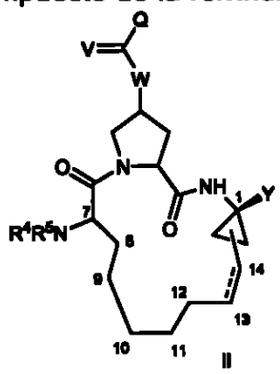


Ih

tiene la fórmula Ih:

739

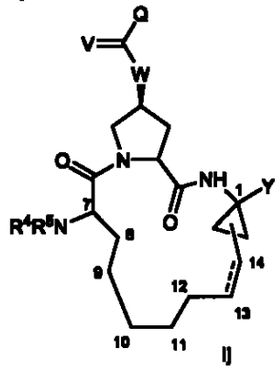
13. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE



II

tiene la fórmula Ii:

14. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

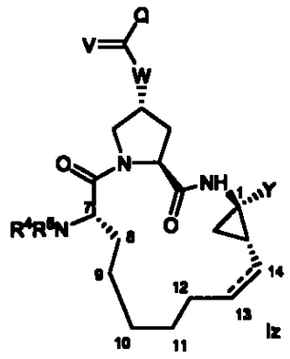


Ij

tiene la fórmula Ij:

228

15. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE 740



tiene la fórmula Iz:

16. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE 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} alquilcicloalquilo, 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.

17. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE 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} alquilcicloalquilo, 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.

18. El compuesto de la reivindicación 3, , CARACTERIZADO PORQUE 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}

739

alquilcicloalquilo, 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. 741

19. El compuesto de la reivindicación 4, , CARACTERIZADO PORQUE 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} alquilcicloalquilo, 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.

20. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

21. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

22. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) el compuesto de la reivindicación 1; y

b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación libre de alcoholes y polioles.

740

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, 742
CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de alcoholes de azúcar y cualquier poli (etilenglicol) (PEG).

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de tableta.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de capsuleta.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

29. Un método de tratar a la infección por el virus de hetatitis C en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

30. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE se logra una respuesta viral sostenida.

741

743

31. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

32. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

33. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

34. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

35. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

36. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

742

744

37. El método de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

38. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

39. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso IFN–α administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

40. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

41. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es INFERGEN consenso IFN–α.

42. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

743

745

43. Un método de tratar la fibrosis hepática en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

44. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

45. El método de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

46. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

47. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

48. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

744

746

49. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–*γ*).

50. El método de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*γ* se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 *μ*g hasta aproximadamente 300 *μ*g.

51. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–*α*).

52. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

53. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

54. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* INFERGEN consenso .

55. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente

748

747

seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

56. Un método de aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección por el virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

57. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

58. El método de la reivindicación 57, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

59. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

60. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–*α*.

~~746~~

748

61. El método de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

62. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

63. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

64. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

65. El método de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

66. El método de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

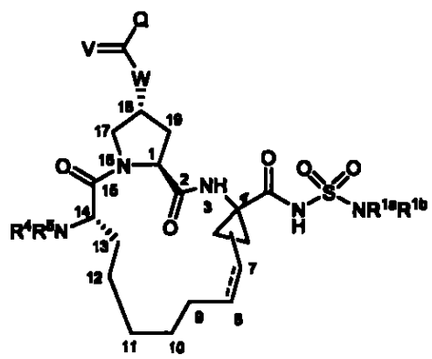
749

749

67. El *método de la reivindicación* 64, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

68. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

69. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XI:



XI

donde:

(a) 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

748

optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y $C_{6 o 10}$ 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;

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;

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;

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



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;

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

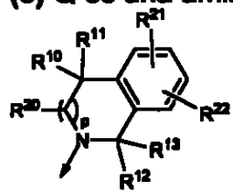
751

(b) W es O o NH;

(c) V se selecciona entre O, S, o NH;

(d) 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;

(e) Q es una amina secundaria bicíclica con la estructura:



donde R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $NHC(O)R^6$, $NHC(O)OR^6$, SO_mR^6 (*m* = 0, 1 o 2), o $NHS(O)_2R^6$; dicho tienilo, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi,

760

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;

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, $C_{6 \text{ o } 10}$ 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; 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;

donde p = 0 o 1;

donde R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro,

753

$(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; o R^{12} y R^{13} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

donde R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ 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 $C_{6 \text{ o } 10}$ 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

~~752~~

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, 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;

donde n = 0–4;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

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

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, 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;

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, 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;

dichos R^{2c} y R^{2d} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

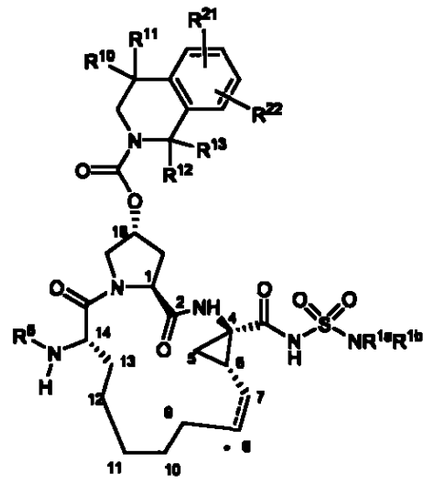
(f) R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi–C_{1-6} alquilo,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

(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 $S(O)_2R^8$;

(h) 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; y

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

70. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XII:

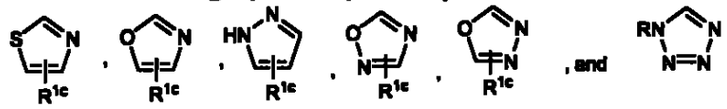


XII

donde:

(a) 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;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



;

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;

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;

(b) R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

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

(d) 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;

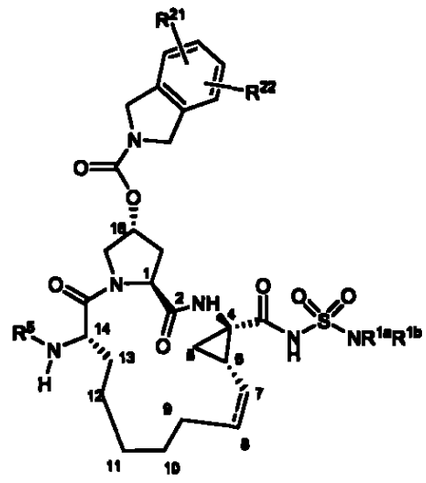
(e) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3–tetrahidofurilo;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, halo, 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;

(g) 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

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

71. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XIII:



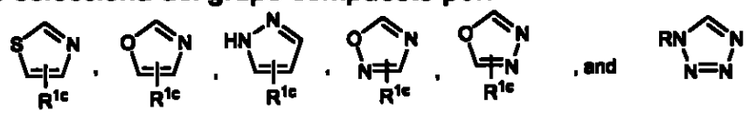
XIII

donde:

(a) 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;

759

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



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;

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;

(b) R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

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

(d) 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;

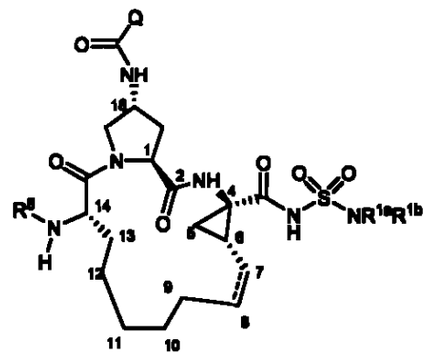
(e) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3–tetrahidrofurilo; y

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

72. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XIV**:

~~708~~

760

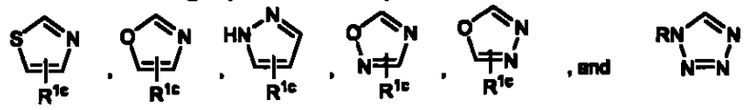


XIV

donde:

(a) 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;

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



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;

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;

(b) Q es C_6 o C_{10} arilo optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$, 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;

dichos R^{2c} y R^{2d} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi–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^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

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;

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

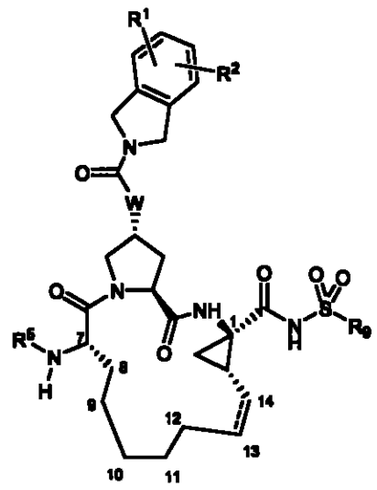
(d) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo;

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

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

762

73. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XV**:



XV

donde:

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

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

(c) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3–tetrahidrofurilo;

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

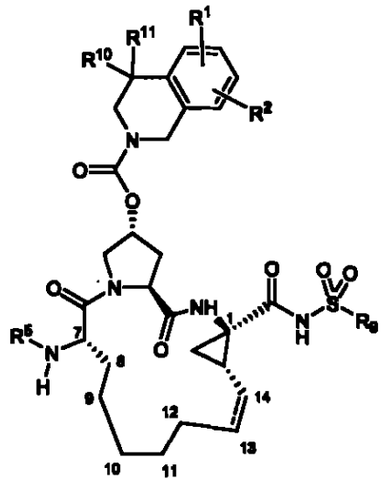
(e) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-3} alquilo, o C_{4-5} cicloalquilo;

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

764

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

74. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XVI:



XVI

donde:

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

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

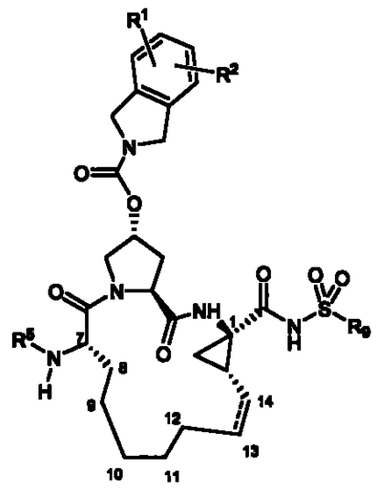
(c) R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

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

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, 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.

75. El compuesto de la reivindicación 69 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XVII**:



XVII

donde:

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

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

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

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

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

76. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) el compuesto de la reivindicación 69; y

b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

77. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

78. La composición farmacéutica de la reivindicación 77, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquier alcohol de azúcar y y poli (etilenglicol) (PEG).

79. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

80. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

81. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

82. La composición farmacéutica de la reivindicación 76 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

83. Un método de tratar a la infección por el virus de hetatitis C en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 69.

84. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE se logra una respuesta viral sostenida.

85. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

86. El método de la reivindicación 85, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

87. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

88. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

89. El método de la reivindicación 88, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

90. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

91. El método de la reivindicación 90, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

92. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

93. El método de la reivindicación 92, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

94. El método de la reivindicación 92, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

95. El método de la reivindicación 92, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

96. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

97. Un método de tratar la fibrosis hepática en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 69.

98. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

99. El método de la reivindicación 98, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

100. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

101. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

102. El método de la reivindicación 101, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

103. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

104. El método de la reivindicación 103, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

105. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

770

106. El método de la reivindicación 105, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

107. El método de la reivindicación 105, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

108. El método de la reivindicación 105, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

109. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

110. Un método de aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección por el virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 69.

111. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

769

112. El método de la reivindicación 111, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

113. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

114. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

115. El método de la reivindicación 114, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

116. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

117. El método de la reivindicación 116, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

118. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–*α*).

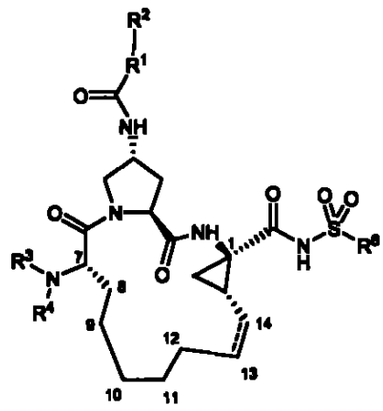
119. El método de la reivindicación 118, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

120. El método de la reivindicación 118, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

121. El método de la reivindicación 118, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–*α* es IFN–*α* INFERGEN consenso.

122. El método de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

123. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula **XVIII**:



XVIII

donde

(a) R^1 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^5R^6, 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;

(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, 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;

(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, 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;

(d) 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 $S(O)_2R^7$;

(e) 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(f) R^7 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^7 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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;

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

(h) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

124. El compuesto de la reivindicación 123, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es fenilo, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta 1–2 NR^5R^6, halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-2} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, 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;

R^2 es H, fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, isoxazol, o pirazol, cada uno optativamente sustituido con hasta 1–2 NR^5R^6, 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;

R^3 es H;

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 $S(O)_2R^7$;

776

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 dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi–C_{1-6} alquilo, o 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;

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, hidroxi, 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, 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;

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

la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

125. El compuesto de la reivindicación 123, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es fenilo, benzotiazol, o benzotiofeno cada uno optativamente sustituido con hasta 1–2 halo, hidroxi, C_{1-2} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

775

R^2 es H o fenilo optativamente sustituido con hasta 1–2 halo, hidroxi, C_{1-3} alquilo, alquilo, o C_{1-3} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

R^3 es H;

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

R^5 es H y R^6 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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;

R^7 es C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo o fenilo; o R^7 es $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta un 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, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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

la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

126. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) el compuesto de la reivindicación 123; y

778

b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

127. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

128. La composición farmacéutica de la reivindicación 127, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquer alcohol de azúcar y y poli (etilenglicol) (PEG).

129. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

130. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

131. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

132. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

777

133. Un método de tratar a la infección por el virus de hetatitis C en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 123.

134. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE se logra una respuesta viral sostenida.

135. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

136. El método de la reivindicación 135, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

137. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

138. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

780

139. El método de la reivindicación 138, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

140. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

141. El método de la reivindicación 140, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

142. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

143. El método de la reivindicación 142, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

144. El método de la reivindicación 142, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

779

145. El método de la reivindicación 142, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

146. El método de la reivindicación 133, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

147. Un método de tratar la fibrosis hepática en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 123.

148. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

149. El método de la reivindicación 148, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

150. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

151. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

152. El método de la reivindicación 151, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

153. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

154. El método de la reivindicación 153, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

155. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

156. El método de la reivindicación 155, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

157. El método de la reivindicación 155, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, linaar)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

158. El método de la reivindicación 155, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

159. El método de la reivindicación 147, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

160. Un método de aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección por el virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 123.

161. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

162. El método de la reivindicación 161, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L–nucleósido, e isatoribina.

163. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de RNA dependiente de NS 5B RNA.

164. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de timosin–α.

165. El método de la reivindicación 164, CARACTERIZADO PORQUE la timosin–α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

166. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–gamma (IFN–γ).

167. El método de la reivindicación 166, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 300 μg.

168. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de interferon–alfa (IFN–α).

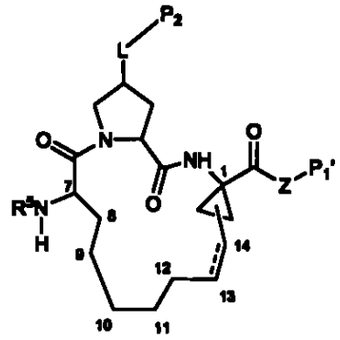
169. El método de la reivindicación 168, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

170. El método de la reivindicación 169, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α monoPEG (30 kD, lineal)–ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

171. El método de la reivindicación 169, CARACTERIZADO PORQUE el IFN–α es IFN–α INFERGEN consenso.

172. El método de la reivindicación 160, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'–azidotimidina, 2',3'–dideoxiinosina, 2',3'–dideoxicitidina, 2–,3–didehidro–2',3'–dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa.

173. Un compuesto de la fórmula:



CARACTERIZADO PORQUE :

(a) Z es un grupo configurado para unirse a través de un hidrógeno a una Unidad His57 imidazol de la NS3 proteasa y para unirse a través de un hidrógeno a un átomo de nitrógeno de NS3 proteasa Gly137;

(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;

(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;

(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;

(e) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

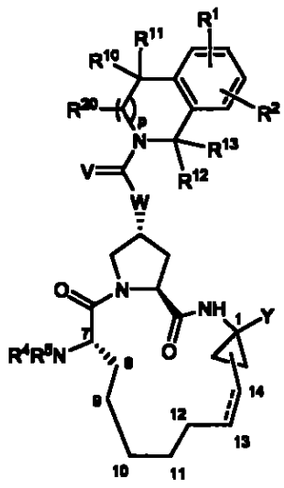
(f) R^5 se selecciona entre el grupo formado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^6$;

(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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi–

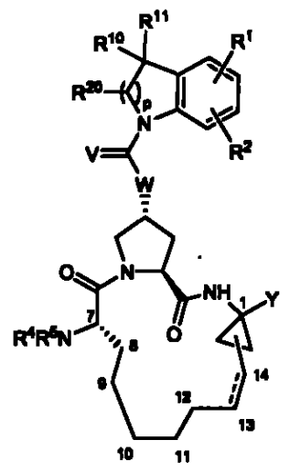
C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; y

(h) R^8 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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, 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

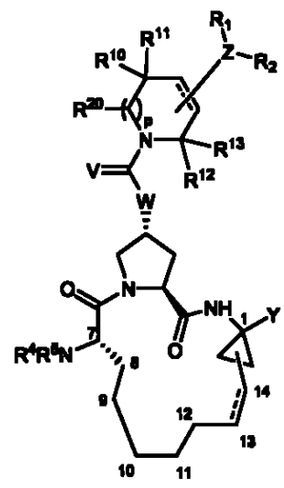
con la salvedad de que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



II



III



IV

donde:

(aa) R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, 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, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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, pirimidal, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos 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 $C_{6\ o\ 10}$ arilo, piridal, fenoxi y tiofenoxi

en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos 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;

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

(cc) 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, 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;

(dd) 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(ee) 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(ff) 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, hidroxi, 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, 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^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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

(gg) 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, 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;

(hh) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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, 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6 o 10}$ arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} 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; 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;

(II) p= 0 o 1;

(JJ) 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, hidroxi–C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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} 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 $C_{6 o 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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; 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 $(CH_2)_nOR^8$;

(kk) R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6\ o\ 10}$ arilo, hidroxi–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} 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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 $C_{6\ o\ 10}$ 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, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(ll) n = 1–4;

(mm) V se selecciona entre O, S, o NH;

(nn) 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;

(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

(pp) R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6 \text{ o } 10}$ 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; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

(qq) R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

174. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

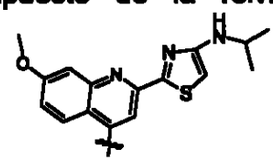
175. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo –W–C(=V)–, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S o NH.

176. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

177. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE P2 también es posicionado por L para formar una interacción de enlace 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.

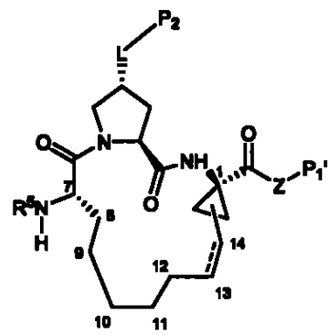
178. El compuesto de la reivindicación 173, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

179. El compuesto de la reivindicación 173, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

180. El compuesto de la reivindicación 173, CARACTERIZADO PORQUE P2 es  .

795

181. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula



182. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

183. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo –W–C(=V)–, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

184. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

185. El compuesto de la reivindicación 181 CARACTERIZADO PORQUE P2 también es posicionado por L para formar una interacción de enlace de hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa

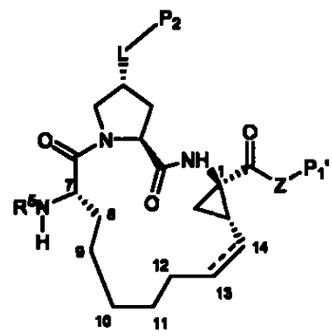
794

seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

186. El compuesto de la reivindicación 181, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

187. El compuesto de la reivindicación 181, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

188. El compuesto de la reivindicación 173 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula



189. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

190. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo –W–C(=V)–, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

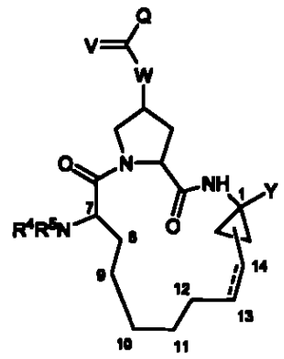
191. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

192. El compuesto de la reivindicación 188 CARACTERIZADO PORQUE P2 también es posicionado por L para formar una interacción de enlace 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.

193. El compuesto de la reivindicación 188, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

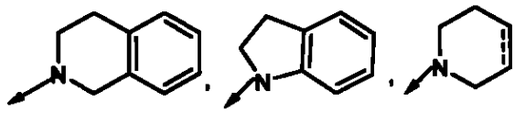
194. El compuesto de la reivindicación 188, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es trans.

195. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, 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;

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, 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;

R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

Y es $COOR^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo;

p= 0 o 1;

V se selecciona entre O, S, o NH;

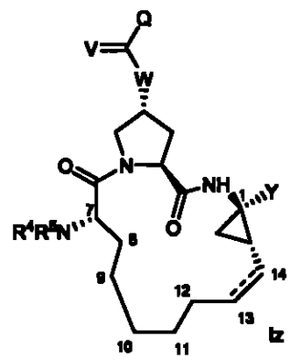
cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15}, o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15}, donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente

sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

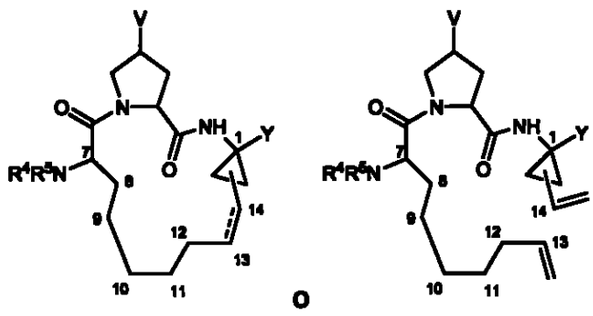
R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

196. El compuesto de la reivindicación 195 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula 

.

197. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:

802



o

donde:

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, 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;

R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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

804

halo, ciano, nitro, hidroxi, 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, 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; 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

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

p= 0 o 1;

V se selecciona entre OH, SH, o NH_2;

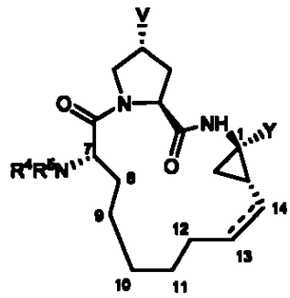
la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o

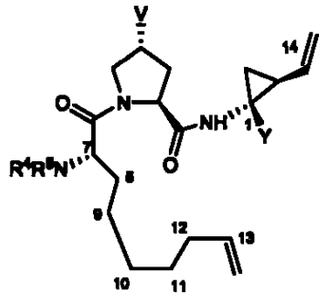
R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

198. El compuesto de la reivindicación 197 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula



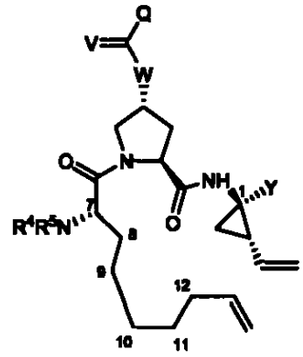
o



199. El compuesto de la reivindicación 198 , CARACTERIZADO PORQUE 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

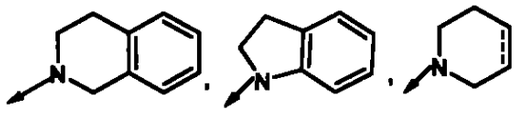
dos halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, y donde V se selecciona entre OH y NH_2.

200. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, 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, C_{1-6} alquilo sustituido, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, piridal, pirimidal, 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,

o Q es R^1–R^2, donde R^1 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^6R^7, 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; 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, 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;

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, 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;

R^5 es 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 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

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, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 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, hidroxi, 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, 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; 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 C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

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, hidroxi, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico

p= 0 o 1;

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

la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

R^{21} 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, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es $C_{6\ o\ 10}$ 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, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

R^{22} 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, hidroxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

201. El compuesto de la reivindicación 174 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $–OCH_2-$ y $–NHCH_2-$.

202. El compuesto de la reivindicación 174 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de –CH=CH- y –C≡C-.

203. El compuesto de la reivindicación 174 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $–SCH_2$, $-SO_2-$ y $–CH_2SO-$.

204. El compuesto de la reivindicación 174 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de –WC(=V)-NH- y –WC(=V)-O-, en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

205. El compuesto de la reivindicación 182 en la cual L se selecciona del grupo que consiste de $-OCH_2-$ y $-NHCH_2-$.

206. El compuesto de la reivindicación 182 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de –CH=CH- y –C≡C-.

207. El compuesto de la reivindicación 182 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-SCH_2$, $-SO_2-$ y $-CH_2SO-$.

208. El compuesto de la reivindicación 174 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de –WC(=V)-NH- y –WC(=V)-O-, en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

209. El compuesto de la reivindicación 189 en la cual L se selecciona del grupo que consiste de $-OCH_2-$ y $-NHCH_2-$.

210. El compuesto de la reivindicación 189 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de –CH=CH- y –C≡C-.

211. El compuesto de la reivindicación 189 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-SCH_2$, $-SO_2-$ y $-CH_2SO-$.

212. El compuesto de la reivindicación 189 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-WC(=V)-NH-$ y $-WC(=V)-O-$, en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

810

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-093545- -00000-0000
Fec: 2006-09-18 16:13:02 Dep: 2020 NUECREACIONES rci
Tra: 11 PATENTE/YII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 809 JCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

811

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 167
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 18 SET. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

8H

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

812

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
INTERMUNE, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	6 93545
	Solicitud internacional	PCT/US2005/010494
	Fecha inicio fase nacional	30/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	013675

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 DIC. 2006
aalvarado