

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-093545- -00016-0000

Fecha: 2010-02-05 16:44:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 81

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

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 13 de Noviembre de 2009.

2. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS.**

2.1. **Capítulo Reivindicatorio.**

Antes de responder al escrito de oposición presentado por la sociedad **LAFRANCOL S.A.** en contra de la patentabilidad de la solicitud de la referencia, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones voluntarias sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado con el fin de clarificar el objeto de la invención.

En este sentido, se ha modificado la dependencia de la reivindicación 130, siendo ahora dependiente de la reivindicación 120; toda vez que en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado ante ese Despacho dicha reivindicación 130 es dependiente de la reivindicación 1.

Con respecto a esta modificación me permito resaltar que no constituye de manera alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tiene como único propósito corregir la dependencia de una sola reivindicación.

3. De otra parte y con el fin de responder al escrito de **Oposición** que contra la solicitud de patente antes referenciada presentó el Doctor Tito Noé Parra Murillo, en su calidad de apoderado de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, el pasado 31 de Agosto de 2009, me permito dirigirme a ese Despacho para aportar una serie de argumentos técnicos que no solo desvirtúan las afirmaciones realizadas por el opositor, sino que además establecen de forma incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

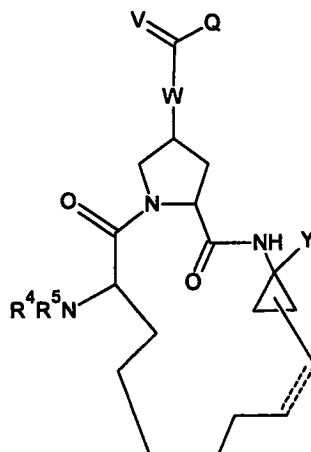
En el escrito mencionado anteriormente, el Doctor Parra Murillo fundamenta su Oposición en los siguientes hechos: (i) según su criterio, la presente solicitud de patente carece de novedad frente las enseñanzas de los documentos **EP0349242 (D1)**, **US 5,034,394 (D2)** y **EP0206497 (D3)**; y (ii) que la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo, toda vez que la materia allí contenida no es siquiera novedosa.

A continuación me permito discutir cada uno de los argumentos expuestos por el Doctor Parra Murillo, con el fin de comprobar que dichas oposiciones son infundadas y que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos por la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina.

En primera instancia, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los argumentos del opositor en los que señala que:

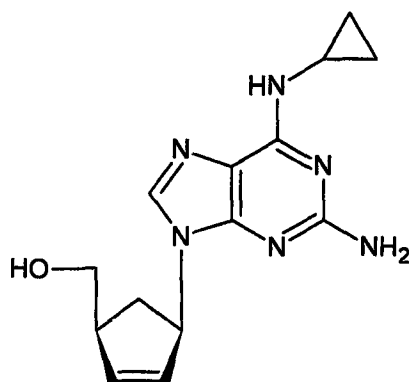
"... Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que procesos de obtención, composiciones y usos referidos a amidas macrocíclicas, y que además pueden ser administradas junto a otros agentes tales como Didanosina y Abacavir, obteniendo un aumento de la función hepática, son prácticas totalmente conocidas en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre este precepto y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que los procesos de obtención, las composiciones y los usos referidos bajo los parámetros descritos, que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. ..."

En este sentido, me permito señalar a ese Despacho que de acuerdo a su memoria descriptiva, la presente solicitud tiene como objetivo enseñar compuestos macrocíclicos que tienen la siguiente fórmula general:

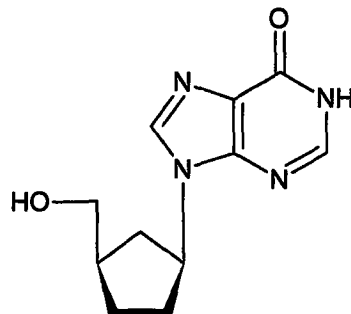


1325, 1924

así como también composiciones farmacéuticas que los contienen. Mientras que, por otra parte, los compuestos que señala erróneamente el Doctor Parra Murillo en su memorial de oposición tienen las estructuras:



Abacavir



Didenosina

estructuras que **son completamente diferentes a las novedosas moléculas macrocíclicas reveladas dentro de la presente invención.**

En este sentido, me permito señalar a ese Despacho que dichos compuestos, es decir, el Abacavir y la Didenosina **no están revelados específicamente dentro de las reivindicaciones independientes de la presente solicitud (reivindicaciones 1, 69, 120, 170, 192, 194 y 197), por lo tanto, las mismas son novedosas e inventivas.** De igual manera ocurre con las reivindicaciones dependientes 2-68, 70-119, 121-169, 171-191, 193, 195-196 y 198-224, toda vez que las reivindicaciones de las que dependen son novedosas a la luz de las enseñanzas de los documentos citados por el señor opositor.

Con relación a lo anterior, el Doctor Parra Murillo manifiesta que el Abacavir ya estaba revelado por los documentos D1 y D2. Sobre este particular, me permito señalar que en efecto dichos documentos (que corresponden a la misma solicitud ante las Oficinas Europea y Norteamericana, respectivamente) revelan la molécula de Abacavir dentro de los nucleósidos carbocíclicos de purinas 6-sustituidas que tienen actividad en el tratamiento de patologías como el VIH e incluso Hepatitis B (D2, reivindicación 6, columna 28, líneas 56-57). A pesar de este hecho, dicha **patente no hace referencia a compuestos siquiera medianamente parecidos a las novedosas moléculas macrocíclicas que presentan actividad como inhibidores de la replicación viral que son revelados en la presente solicitud, por lo tanto dichas anterioridades no pueden afectar la novedad de la misma, tal y como lo afirma el Doctor Parra Murillo en su memorial de oposición.**

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

De otra parte, el Doctor Parra Murillo en su oposición cita el documento D3 al afirmar que en dicha anterioridad ya se enseñaba el compuesto Didanosina. En este sentido, es evidente al igual que para los documentos relacionados con el Abacavir, que el documento D3 revela explícitamente 2',3'-dideoxínucleósidos y sus derivados, que son potencialmente útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones virales y retrovirales, dentro de los cuales efectivamente se encuentra la Didanosina.

En este sentido, D3 enseña en la reivindicación 6 el compuesto 2',3'-dideoxiinosina, conocido comúnmente como Didanosina (página 20) y **de forma más general enseña 2',3'-dideoxi nucleósidos que estructuralmente no están relacionados con las moléculas macrocíclicas que son objeto de la presente invención**. En consecuencia, la materia objeto de la presente solicitud también es novedosa a la luz de las enseñanzas del documento D3.

Ahora bien, el Doctor Parra Murillo en su oposición también señala que debido a que el uso de amidas macrocíclicas y sus composiciones son prácticas completamente conocidas en la industria farmacéutica, los procesos de obtención, las composiciones y los usos de la materia objeto de la presente solicitud no deberían tener el privilegio de patente que se solicita.

Sobre este particular y habiendo demostrado la novedad de la materia objeto de la solicitud que se encuentra actualmente bajo estudio, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina y que con relación al estudio de la novedad señala que:

"... Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto. ..." *(resaltado fuera del texto)

por lo tanto, al demostrarse la novedad de la materia contenida en las reivindicaciones independientes se demuestra igualmente que las composiciones que contienen dicha materia son novedosas e inventivas, así como también los procesos para producirlas.

* Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 80.

1726

De esta forma, habiéndose demostrado la novedad y la altura inventiva de los compuestos macrocíclicos que son objeto de la presente solicitud, es evidente que el capítulo reivindicatorio de la misma se ajusta completamente a lo preceptuado en los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

4. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito resaltar que los argumentos anteriormente expuestos han demostrado de manera incontrovertible que la Oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL S.A., con respecto a la presente solicitud carece totalmente de fundamento.

Dichos argumentos mostraron claramente que tanto el capítulo reivindicatorio anteriormente presentado, como el nuevo capítulo reivindicatorio, adjunto a este mismo memorial, están dirigidos a proteger los novedosos compuestos macrociclos que actúan como inhibidores de la replicación viral y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Sumado a lo anterior, el análisis realizado a los citados documentos D1, D2 y D3, permitió demostrar de forma incontrovertible que la materia objeto de la presente solicitud no está revelada en dichos documentos. Consecuentemente, dicha presente solicitud es claramente Novedosa frente a la Información revelada en D1, D2 y D3.

Por último, se estableció de manera incontrovertible que la presente solicitud tiene la altura inventiva exigida por la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que la materia objeto de la presente solicitud no puede derivarse de forma obvia a partir de las enseñanzas de los ya mencionados documentos D1, D2 y D3.

5. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(i) Recibos números 09-97,083 y 10-504, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de las modificaciones mencionadas; y

(ii) Copia de las páginas 559 a 634 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **224 reivindicaciones** modificadas como se expuso anteriormente.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

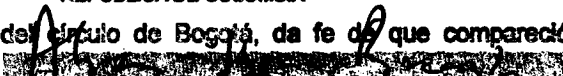
6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada la oposición presentada por la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, estudiar la presente solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del Circulo de Bogota, da fe de que compareció personalmente: 
Identificada (e) con:  y tarjeta profesional de abogado No.  del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)


Bogotá D.C., 

ALICIA LLORED A RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 97,083
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-093545-00016-0000

Fecha: 2010-02-05 16:44:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907905	23/12/2009	19,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 504
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-093545- -00016-0000

Fecha: 2010-02-05 16:44:45 Dep. 2020 DIR.NUEVA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907964	05/01/2010	3,238,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	3,000.00
		TOTAL :	\$ 3,000.00

SON: TRES MIL PESOS

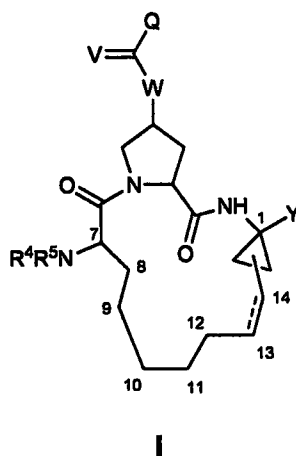
RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1729/1928

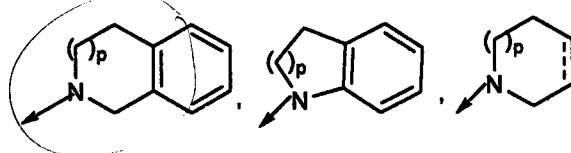
REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula 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, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxio-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcoxi sustituido, C_{6 o 10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxiamino, alcoxiheterociclilo, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

o Q es R¹-R², donde R¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ 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 NR⁶R⁷, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxio-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5

1730 12-71

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} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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

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} alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, 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} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^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} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la

1731 1730

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

Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un 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} alquilocicloalquilo, 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, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro,

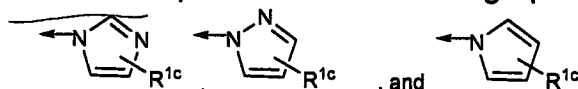
o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, heterociclo, que es una molécula heterocíclica de cinco, seis o siete miembros, saturada o insaturada, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno, y azufre,

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo, y que es

1732, 173

optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C₁₋₆ 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, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₆ cicloalcoxi, NO₂, N(R^{1d})₂, NH(CO)R^{1d}, o NH(CO)NHR^{1d}, donde cada R^{1d} es independientemente H, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo,

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

p = 0 o 1;

V se selecciona entre O, S, o NH;

cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR¹⁵, o CR¹⁵; cuando V es NH,

W se selecciona entre NR¹⁵ o CR¹⁵, donde R¹⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

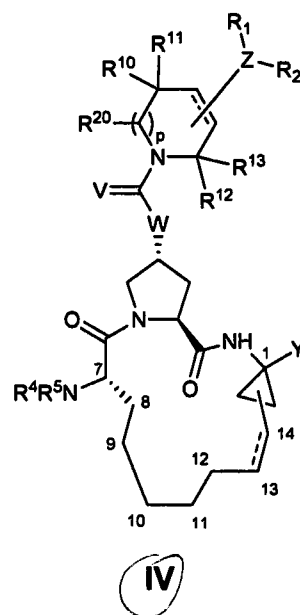
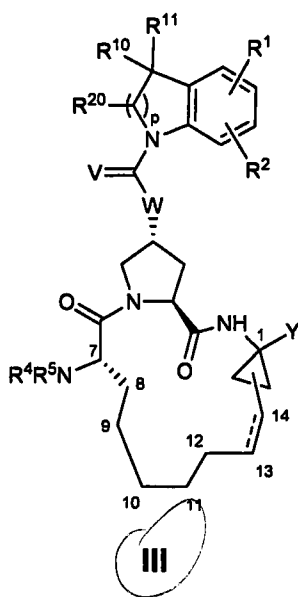
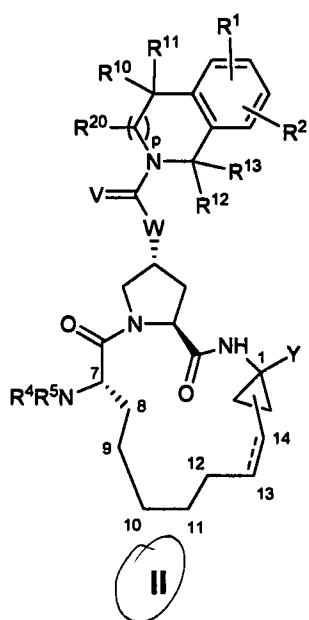
las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

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

R²² es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ 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:

1732
1832



Disclaimer

donde:

(aa) R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_6 o 10 arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 , $NHS(O)_2R^8$, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $O(CH_2)_nNR^6R^7$, o $O(CH_2)_nR^9$ donde R^9 es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(bb) $m = 0, 1, \text{ o } 2$;

1734
1932

(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, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(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, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^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, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrahidropiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrahidropiranilo;

(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, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo

1725
1737

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, hidroxí- 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, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

(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, hidroxí- 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, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo,

1736
1237

C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹² y R¹³ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R¹² y R¹³ son cada uno en forma independiente C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con (CH₂)_nOR⁸;

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

(II) n = 1-4;

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

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

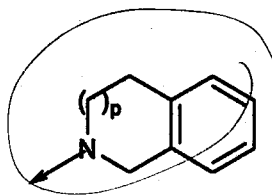
1737
1736

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

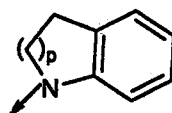
(pp) R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

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

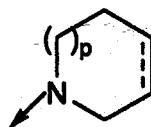
(2.) El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es:



(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:



- 571 -

1342, 741

(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} alquilocicloalquilo, y $NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo.

(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} alquilocicloalquilo, y $NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo.

(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.

1743
1742

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 compuesto de la reivindicación 1 para una infección por el virus de hepatitis C.

30. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto logra una respuesta viral sostenida.

31. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

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

~~144~~ 1743

33. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

34. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

35. El compuesto de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α y cuando la timosina- 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 compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

37. El compuesto de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 300 μ g.

38. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-alfa (IFN- α).

1745
1744

39. El compuesto de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando 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 compuesto de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando 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 compuesto de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es INFERGEN consenso IFN- α .

42. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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 compuesto de la reivindicación 1 para la fibrosis hepática.

44. El compuesto de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

1746
1747

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

46. El compuesto de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

47. El compuesto de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

48. El compuesto de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- 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 compuesto de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

50. El compuesto de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 300 μ g.

1747 1746

(51) El compuesto de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-alfa (IFN- α).

(52) El compuesto de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando 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 compuesto de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando 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 compuesto de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α INFERGEN consenso.

(55) El compuesto de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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 compuesto de la reivindicación 1 para aumentar la función hepática.

1748 1749

57. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

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

59. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

60. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

61. El compuesto de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- 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 compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

63. El compuesto de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el FN- γ se administra

1749
1748

por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 300 µg.

64. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-alfa (IFN-α).

65. El compuesto de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN-α cuando 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.

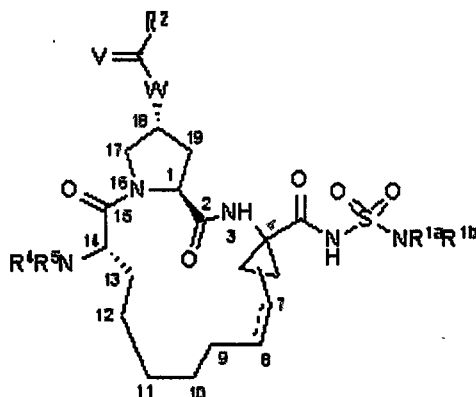
66. El compuesto de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN-α cuando el IFN-α es FN-α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

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

68. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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.

1780
1749

✓ 69. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XI:



XI

donde:

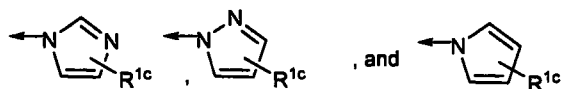
(a) R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una a tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

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, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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 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;

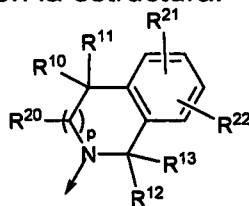
o R^{1c} es $NH(CO)OR^{1e}$ donde R^{1e} es C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo;

(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) R^2 es una amina bicíclica con la estructura:



donde R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquénilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_6 o 10 arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 ($m = 0, 1$ o 2), o $NHS(O)_2R^8$; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquénilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta

12527

tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquénilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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

1783 1702

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

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

1784/1752

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

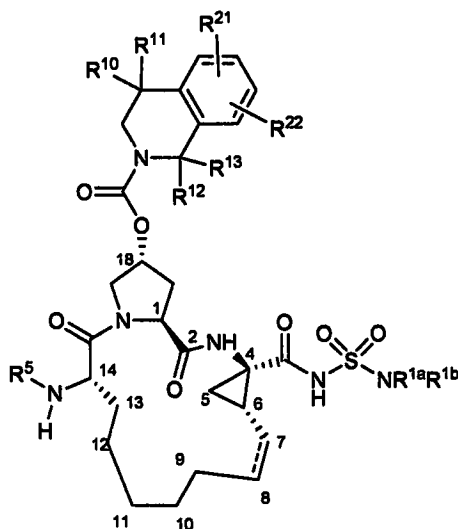
(g) R^5 es H, C_{1-6} alquilo, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, o $S(O)_2R^8$;

1785, 1784

(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, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; y

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

✓ 70. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XII:



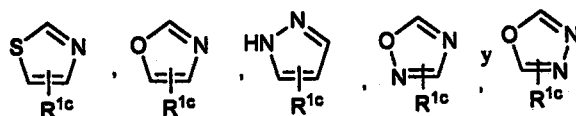
XII

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:

1756/1760



donde R^{1c} es H;

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina 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, hidroxilo, 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} alquilocicloalquilo, o fenilo;

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

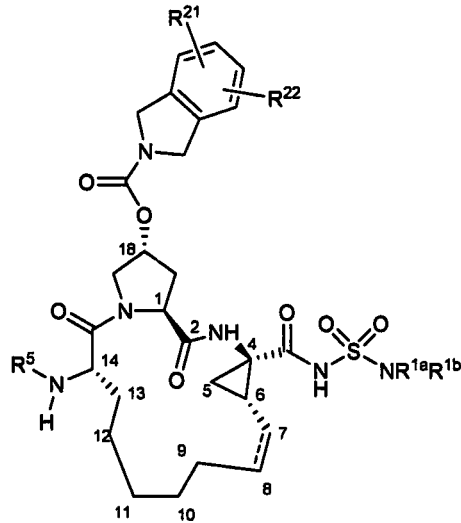
(f) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, halo, C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

(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} alquilocicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxio- 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 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XIII:

1757 1756

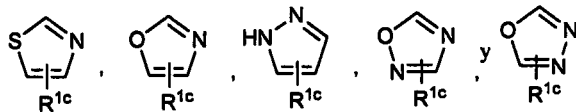


XIII

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;

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina 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, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

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

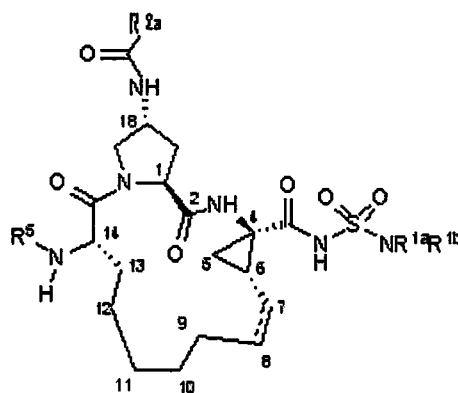
(d) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo;

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

1788/1757

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

✓ 72. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XIV:

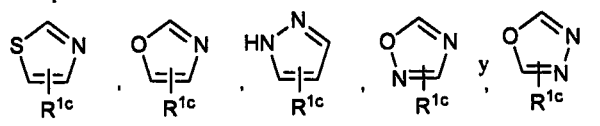


XIV

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} alquilocicloalquilo, 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;

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina 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;

1789/2008

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

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

(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} alquilocicloalquilo, o fenilo;

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

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

73. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

- a) el compuesto de la reivindicación 69; y
- b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

74. La composición farmacéutica de la reivindicación 73 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

1760, 1709

75. La composición farmacéutica de la reivindicación 74, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquier alcohol de azúcar y y poli (etilenglicol) (PEG).

76. La composición farmacéutica de la reivindicación 73 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

77. La composición farmacéutica de la reivindicación 73 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

78. La composición farmacéutica de la reivindicación 73 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

79. La composición farmacéutica de la reivindicación 73 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

80. Un compuesto de la reivindicación 69 para la infección por el virus de hepatitis C.

81. El compuesto de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto logra una respuesta viral sostenida.

82. El compuesto de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

83. El compuesto de la reivindicación 82, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

1761 1760

84. El compuesto de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

85. El compuesto de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

86. El compuesto de la reivindicación 85, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

87. El compuesto de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon- γ (IFN- γ).

88. El compuesto de la reivindicación 87, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 300 μ g.

89. El compuesto de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon- α (IFN- α).

1762
1761

90. El compuesto de la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando 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.

91. El compuesto de la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando el IFN- α es IFN- α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

92. El compuesto de la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α INFERGEN consenso.

93. El compuesto de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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.

94. Un compuesto de la reivindicación 69 para fibrosis hepática.

95. El compuesto de la reivindicación 94, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

1763
1762

96) El compuesto de la reivindicación 95, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

97) El compuesto de la reivindicación 94, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

98) El compuesto de la reivindicación 94, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

99) El compuesto de la reivindicación 98, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

100) El compuesto de la reivindicación 94, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

101) El compuesto de la reivindicación 100, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 300 μ g.

1764
1763

102.El compuesto de la reivindicación 94, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-alfa (IFN- α).

103.El compuesto de la reivindicación 102, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando 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.

104.El compuesto de la reivindicación 102, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando el IFN- α es IFN- α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

105.El compuesto de la reivindicación 102, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α INFERGEN consenso.

106.El compuesto de la reivindicación 94, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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.

107.Un compuesto de la reivindicación 69 para aumentar la función hepática.

1765
1769

108.El compuesto de la reivindicación 107, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

109.El compuesto de la reivindicación 108, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

110.El compuesto de la reivindicación 107, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

111.El compuesto de la reivindicación 107, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

112.El compuesto de la reivindicación 111, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

113.El compuesto de la reivindicación 107, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

114.El compuesto de la reivindicación 113, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se

1766
1766

administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 300 µg.

115.El compuesto de la reivindicación 107, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-alfa (IFN-α).

116.El compuesto de la reivindicación 115, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN-α cuando 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.

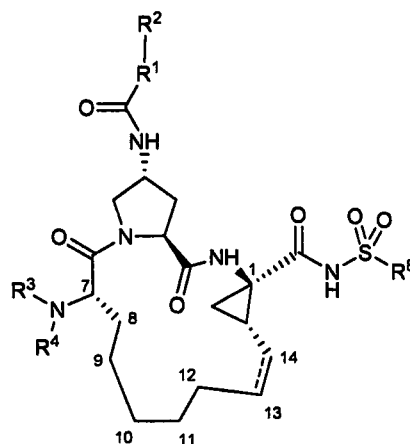
117.El compuesto de la reivindicación 115, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN-α cuando el IFN-α es IFN-α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

118.El compuesto de la reivindicación 115, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-α es IFN-α INFERGEN consenso.

119.El compuesto de la reivindicación 107, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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.

1767
1766

120. 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, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxil- C_{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, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxil- C_{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, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi,

1768
1263

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

(d) R⁴ es C₁₋₆ alquilo, C(O)NR⁵R⁶, C(S)NR⁵R⁶, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, o S(O)₂R⁷;

(e) R⁵ y R⁶ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁵ y R⁶ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(f) R⁷ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R⁷ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(g) R⁸ es C₁₋₃ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, C₁₋₃ alquilo, o C₁₋₃ alcoxi; y

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

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

121.El compuesto de la reivindicación 120, CARACTERIZADO PORQUE

R¹ es fenilo, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta 1-2 NR⁵R⁶, halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₂ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

1769
1708

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, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxil, hidroxil- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxil 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} alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxil- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxil 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} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxil, C_{1-6} alcoxil, o fenilo; o R^7 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxil, hidroxil- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxil 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, hidroxil, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxil; y la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

122.El compuesto de la reivindicación 120, CARACTERIZADO PORQUE

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

1770
1769

R^2 es H o fenilo optativamente sustituido con hasta 1-2 halo, hidroxí, 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, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta un halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, 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, hidroxí, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

123. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

- a) el compuesto de la reivindicación 120; y
- b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

124. La composición farmacéutica de la reivindicación 123 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

1771
1770

~~125~~.La composición farmacéutica de la reivindicación 124, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquier alcohol de azúcar y y poli (etilenglicol) (PEG).

~~126~~.La composición farmacéutica de la reivindicación 123 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

~~127~~.La composición farmacéutica de la reivindicación 123 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

~~128~~.La composición farmacéutica de la reivindicación 123 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

~~129~~.La composición farmacéutica de la reivindicación 123 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

130.Un compuesto de la reivindicación 120 para la infección por el virus de hepatitis C.

131.El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto logra una respuesta viral sostenida.

^h132.El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

^h133.El compuesto de la reivindicación 132, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

1772
1771

134.El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

135.El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

136.El compuesto de la reivindicación 135, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

137.El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

138.El compuesto de la reivindicación 137, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 300 μ g.

139.El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-alfa (IFN- α).

1773 2
1772

140.El compuesto de la reivindicación 139, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando 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.

141.El compuesto de la reivindicación 139, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando el IFN- α es IFN- α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

142.El compuesto de la reivindicación 139, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α INFERGEN consenso.

143.El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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.

144.Un compuesto de la reivindicación 120, para tratar la fibrosis hepática.

145.El compuesto de la reivindicación 144, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz un análogo de nucleósido.

1774 1723

146.El compuesto de la reivindicación 145, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

147.El compuesto de la reivindicación 144, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

148.El compuesto de la reivindicación 144, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

149.El compuesto de la reivindicación 148, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

150.El compuesto de la reivindicación 144, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

151.El compuesto de la reivindicación 150, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 300 μ g.

1775
1774

152.El compuesto de la reivindicación 144, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad de interferon-alfa (IFN- α).

153.El compuesto de la reivindicación 152, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando el IFN- α es IFN- α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consensado administrado a un intervalo de administración de cada 8 días hasta cada 14 días.

154.El compuesto de la reivindicación 152, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- α cuando el IFN- α es IFN- α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consensado administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

155.El compuesto de la reivindicación 152, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α INFERGEN consensado.

156.El compuesto de la reivindicación 144, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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.

157.Un compuesto de la reivindicación 120, para aumentar la función hepática.

1776
1777

158.El compuesto de la reivindicación 157, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz un análogo de nucleósido.

159.El compuesto de la reivindicación 158, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

160.El compuesto de la reivindicación 157, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz un inhibidor de polimerasa de ARN dependiente de NS 5B ARN.

161.El compuesto de la reivindicación 157, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α .

162.El compuesto de la reivindicación 161, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de timosina- α cuando la timosina- α se administra por vía subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

163.El compuesto de la reivindicación 157, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-gamma (IFN- γ).

164.El compuesto de la reivindicación 163, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN- γ cuando el IFN- γ se

1777
1776

administra por vía subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 300 µg.

165.El compuesto de la reivindicación 157, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de interferon-alfa (IFN-α).

166.El compuesto de la reivindicación 165, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN-α cuando 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.

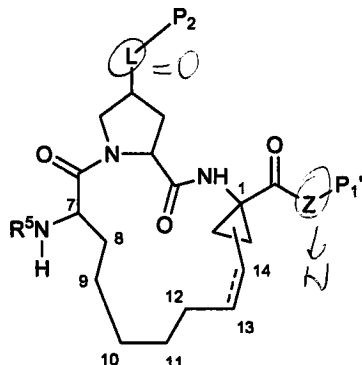
167.El compuesto de la reivindicación 166, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de IFN-α cuando el IFN-α es IFN-α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado consenso administrado a un intervalo de administración de una vez cada 7 días.

168.El compuesto de la reivindicación 166, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-α es IFN-α INFERGEN consenso.

169.El compuesto de la reivindicación 157, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto está en una forma que puede ser administrada a un sujeto en combinación con 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.

1778
1777

170. 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) **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;

(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) **R⁵** se selecciona entre el grupo formado por H, C(O)NR⁶R⁷ y C(O)OR⁸;

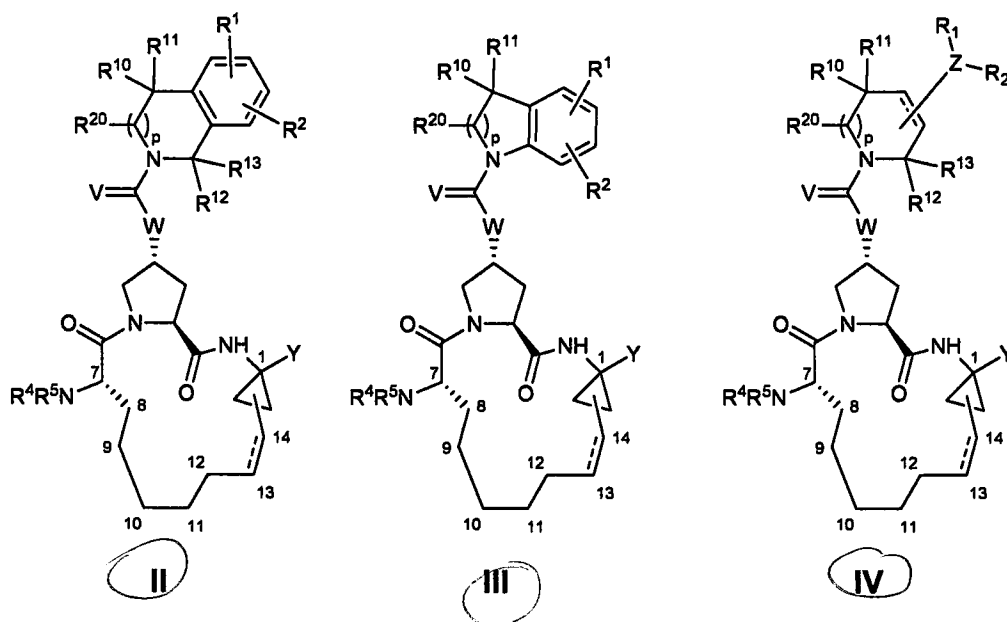
(g) **R⁶** y **R⁷** son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxil, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxil-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente

17798
1778

sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁶ y R⁷ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; y

(h) R⁸ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R⁸ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁸ es C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R⁸ es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C₃ o C₄ del anillo de tetrahydrofurano; o R⁸ es un anillo tetrahydropiraniilo unido a través de la posición C₄ del anillo tetrahydropiraniilo;

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



donde:

(aa) R¹ y R² son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro,

1780
1779

C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_6 o 10 arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 , $NHS(O)_2R^8$, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $O(CH_2)_nNR^6R^7$, o $O(CH_2)_nR^9$ donde R^9 es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(bb) $m = 0, 1, \text{ o } 2$;

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

(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} alquilocicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxí- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

1781 80
1980

(ff) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrahydropirano unido a través de la posición C_4 del anillo tetrahydropirano;

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

(hh) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, 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, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6}

178281
178

alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

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

1783
1782

y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(II) n = 1-4;

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

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

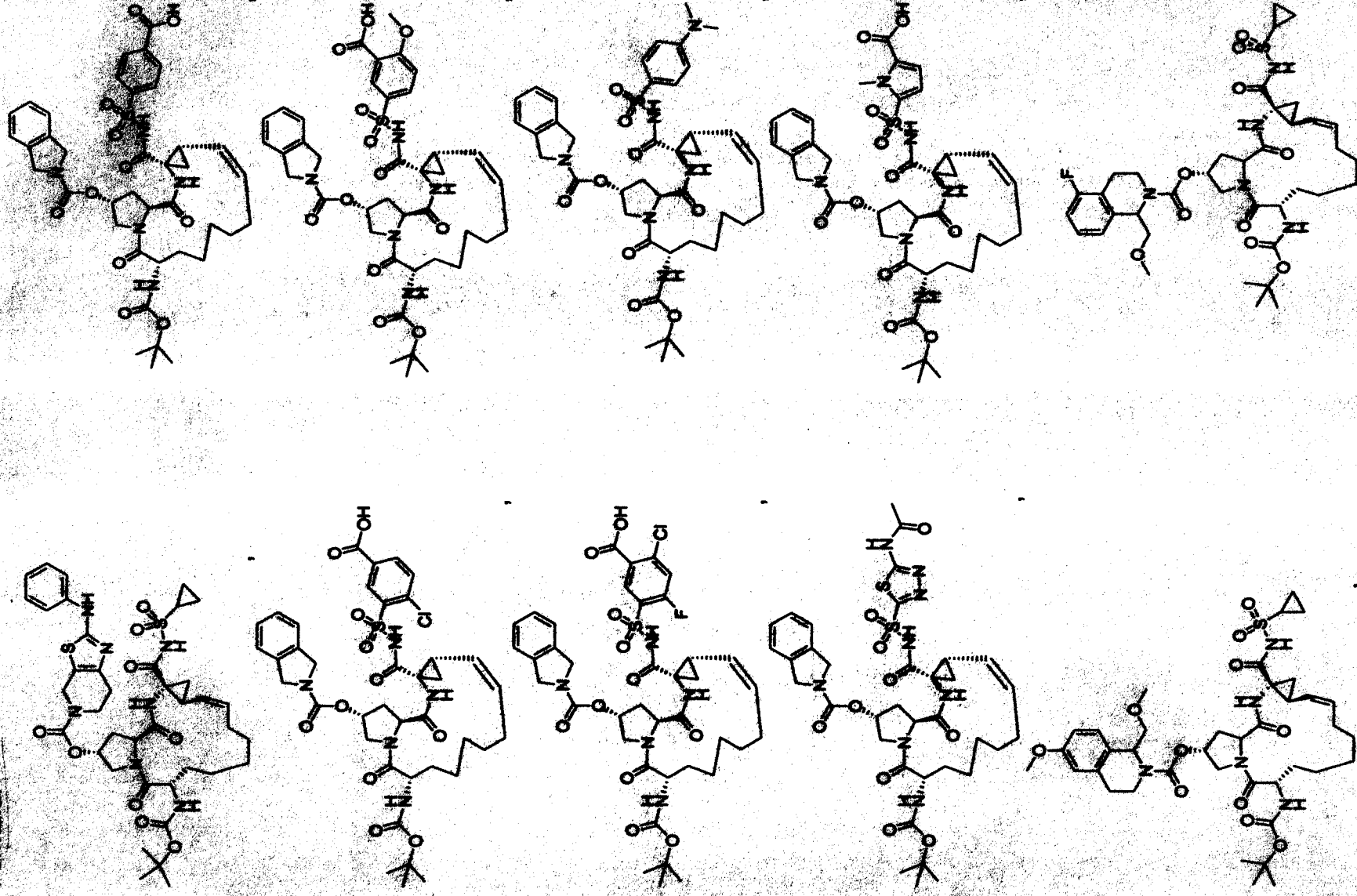
(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

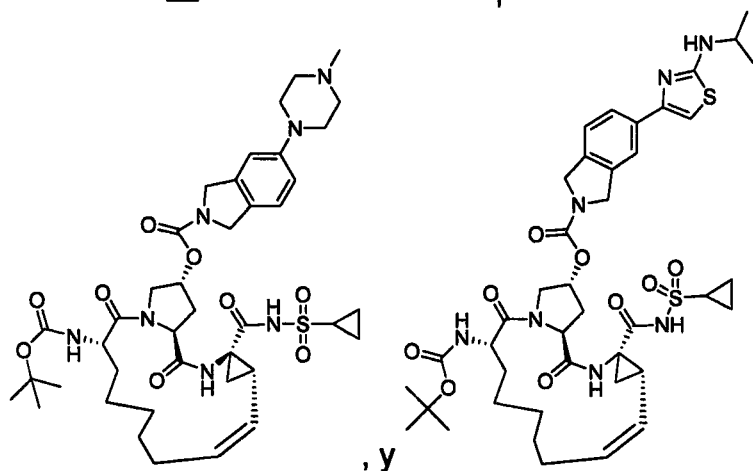
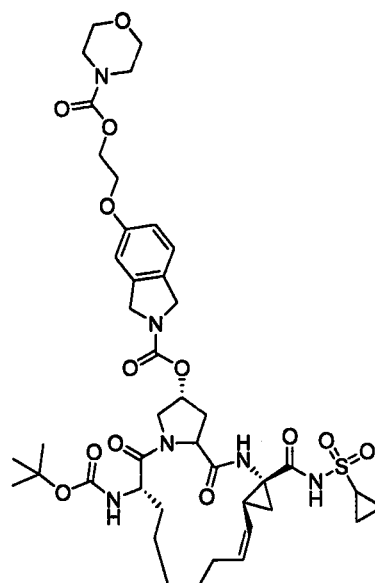
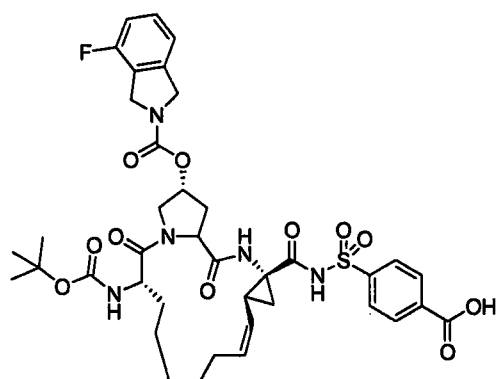
(pp) R²¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R²¹ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente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

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

con la estructura de que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la

Fórmula:





171.El compuesto de la reivindicación 170 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

172.El compuesto de la reivindicación 170 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S o NH.

173.El compuesto de la reivindicación 170 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

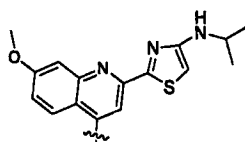
1786
1780

174.El compuesto de la reivindicación 170 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.

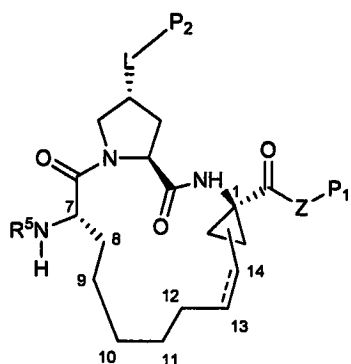
175.El compuesto de la reivindicación 170, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13-C14 es cis.

176.El compuesto de la reivindicación 170, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13-C14 es trans.

177.El compuesto de la reivindicación 170, CARACTERIZADO PORQUE P2 es:



178.El compuesto de la reivindicación 170, CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula:



179.El compuesto de la reivindicación 178, CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

1287
1286

180.El compuesto de la reivindicación 178 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

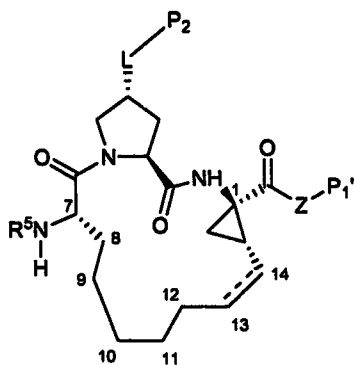
181.El compuesto de la reivindicación 178, CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

182.El compuesto de la reivindicación 178, 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.

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

184.El compuesto de la reivindicación 178, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13-C14 es trans.

185.El compuesto de la reivindicación 170, CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula:



1288
1287

186.El compuesto de la reivindicación 185 CARACTERIZADO PORQUE L consiste en entre 2 y 5 átomos.

187.El compuesto de la reivindicación 185, CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

188.El compuesto de la reivindicación 185, CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

189.El compuesto de la reivindicación 185 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.

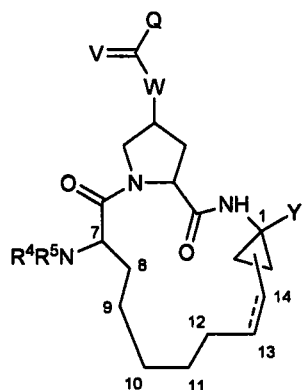
190.El compuesto de la reivindicación 185, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13-C14 es cis.

191.El compuesto de la reivindicación 185, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13-C14 es trans.

192.Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:

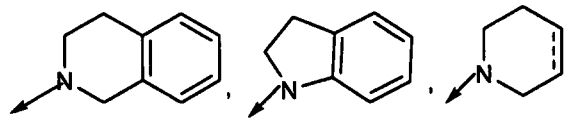
Repite fórmula I.

1789
1788



donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcoxi sustituido, C₆ o 10 arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxi-amino, aciloxiheterociclico, alquil-amino, alquil-carboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

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

1790
1789

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, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, o $(\text{CO})\text{CHR}^{21}\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{22}$;

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 tetrahidropiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrahidropiranilo;

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

1791
1790

V se selecciona entre O, S, o NH;

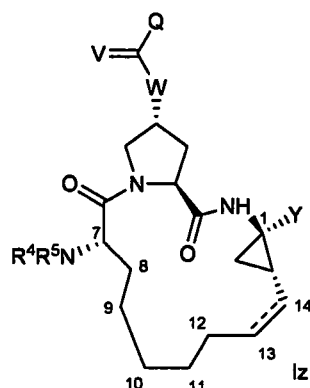
cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15} , o CR^{15} ; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15} , donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

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 piridilo, pirimidilo, 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.

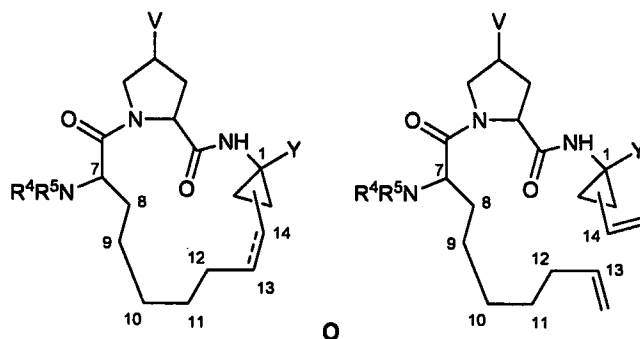
193.El compuesto de la reivindicación 192 CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula:



Repite 192

1792
1791

194. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



donde:

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

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

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

1793
1792

sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrahidropiraniolo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrahidropiraniolo;

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

V se selecciona entre OH, SH, o NH_2 ;

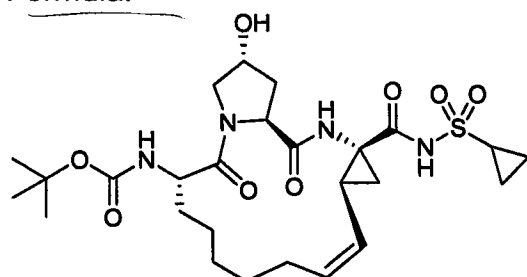
la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi;

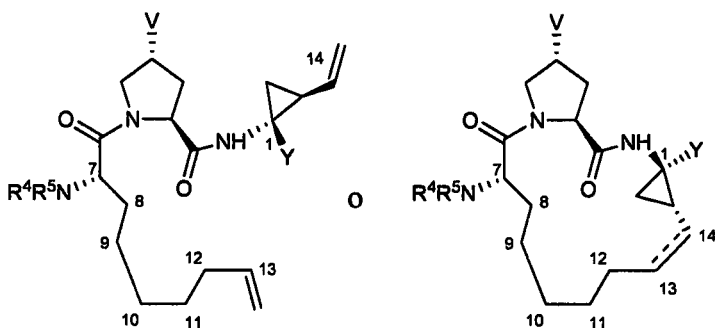
R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; y

con la salvedad de que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la

Fórmula:

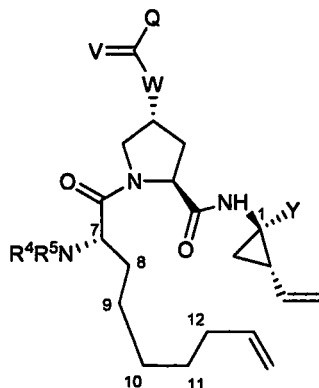


~~1794~~
1793



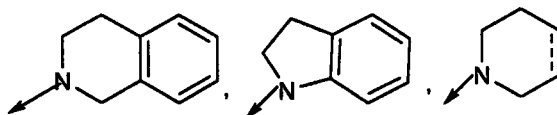
196.El compuesto de la reivindicación 195, CARACTERIZADO PORQUE Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, y donde V se selecciona entre OH y NH_2 .

197. 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, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆

1795
1794

alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcoxi sustituido, C_{6 o 10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxi-amino, aciloxiheterociclilo, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

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

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

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

1796
1796

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

R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; 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 tetrahidropiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrahidropiranilo;

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

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

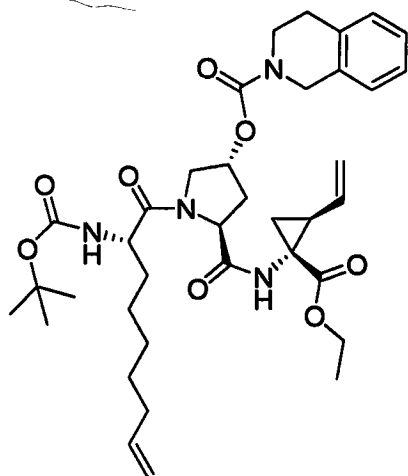
la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, 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, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o o

1797
1796

R²¹ es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi;

R²² es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; y con la salvedad de que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la Fórmula:



198. El compuesto de la reivindicación 171 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de -OCH₂- y -NHCH₂-.

199. El compuesto de la reivindicación 171 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de -CH=CH- y -C≡C-.

200. El compuesto de la reivindicación 171 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de -SCH₂-, -SO₂- y -CH₂SO-.

201. El compuesto de la reivindicación 171 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.

1798
1797

202. El compuesto de la reivindicación 179 en la cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OCH}_2-$ y $-\text{NHCH}_2-$.

203. El compuesto de la reivindicación 179 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

204. El compuesto de la reivindicación 179 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{SCH}_2$, $-\text{SO}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{SO}-$.

205. El compuesto de la reivindicación 179 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{WC}(=\text{V})-\text{NH}-$ y $-\text{WC}(=\text{V})-\text{O}-$, en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

206. El compuesto de la reivindicación 186 en la cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OCH}_2-$ y $-\text{NHCH}_2-$.

207. El compuesto de la reivindicación 186 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

208. El compuesto de la reivindicación 186 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{SCH}_2$, $-\text{SO}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{SO}-$.

209. El compuesto de la reivindicación 186 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{WC}(=\text{V})-\text{NH}-$ y $-\text{WC}(=\text{V})-\text{O}-$, en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

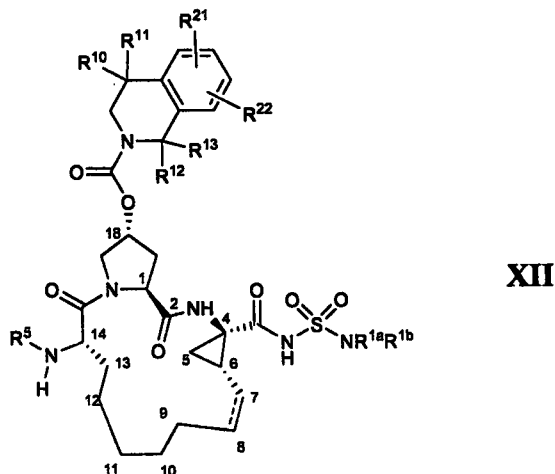
210. El compuesto de la reivindicación 170, caracterizado porque L es un grupo de unión que consiste de, entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

17998
1798

211. El compuesto de la reivindicación 170, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.
212. El compuesto de la reivindicación 174, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.
213. El compuesto de la reivindicación 174, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.
214. El compuesto de la reivindicación 178, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.
215. El compuesto de la reivindicación 178, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.
216. El compuesto de la reivindicación 182, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.
217. El compuesto de la reivindicación 182, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.
218. El compuesto de la reivindicación 185, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

1800
1799

219. El compuesto de la reivindicación 185, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.
220. El compuesto de la reivindicación 189, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.
221. El compuesto de la reivindicación 189, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.
222. El compuesto de la reivindicación 1 que presenta la fórmula **XII**:

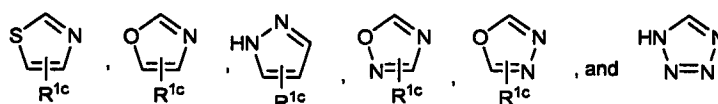


donde:

(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} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una a 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 de un grupo formado por:

1801
1800



donde R^{1c} es H;

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina 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, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi;

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

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;

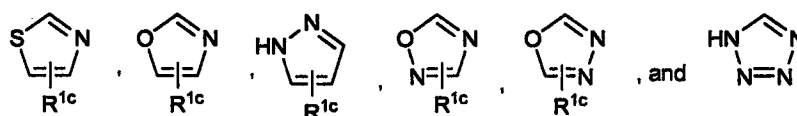
f) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, halo, C_{1-3} alquilo o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

g) R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 átomos halo; y

h) La línea de guiones representa un doble enlace opcional.

1804
1803

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



donde R^{1c} es H;

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina 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^{2a} es C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con mínimo tres grupos $NR^{2c}R^{2d}$, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoros, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoros;

R^{2c} y R^{2d} son de manera independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo o fenilo donde fenilo es opcionalmente sustituido con hasta tres grupos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con al menos 5 fluoros o C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoros; o R^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

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 de manera independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo o fenilo;

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

f) La línea de guiones representa un doble enlace opcional.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 August 2003 (07.08.2003)

(10) International Publication Number
PCT WO 03/064455 A2

(51) International Patent Classification⁷: **C07K 5/08**,
A61K 38/06, A61P 31/14

(21) International Application Number: PCT/CA03/00089

(22) International Filing Date: 24 January 2003 (24.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2,369,711 30 January 2002 (30.01.2002) CA

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTD.
[CA/CA]; 2100 Cunard Street, Laval, Québec H7S 2G5
(CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LLINAS-BRUNET**,
Montse [CA/CA]; 2100 Cunard Street, Laval, Québec
H7S 2G5 (CA). **GORYS, Vida, J.** [CA/CA]; 2100 Cunard
Street, Laval, Québec H7S 2G5 (CA).

(74) Agent: **BERNIER, Louise, G.**; Boehringer Ingelheim
(Canada) Ltd., 2100 Cunard Street, Laval, Québec H7S
2G5 (CA).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

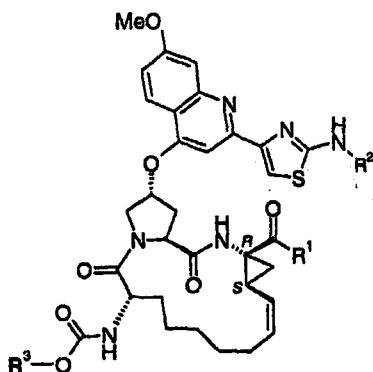
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,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

Published:

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

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

(54) Title: MACROCYCLIC PEPTIDES ACTIVE AGAINST THE HEPATITIS C VIRUS



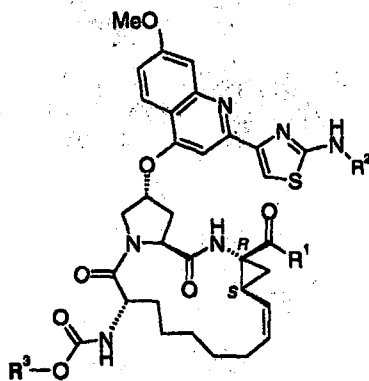
(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein R¹ is hydroxy or NHSO₂R^{1A} wherein R^{1A} is (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cycloalkyl or {(C₁₋₆)alkyl-(C₃₋₇)cycloalkyl}, which are all optionally substituted from 1 to 3 times with halo, cyano, nitro, O(C₁₋₆)alkyl, amido, amino or phenyl, or R^{1A} is C₆ or C₁₀ aryl which is optionally substituted from 1 to 3 times with halo, cyano, nitro, (C₁₋₆)alkyl, O(C₁₋₆)alkyl, amido, amino or phenyl; R² is (C₅₋₆)cycloalkyl and R³ is cyclopentyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, useful as inhibitors of the HCV NS3 protease.

WO 03/064455 A2

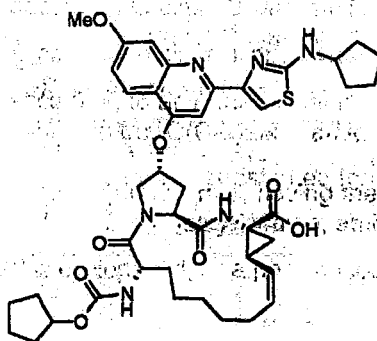
1806
1805

CLAIMS

1. A compound of formula I:

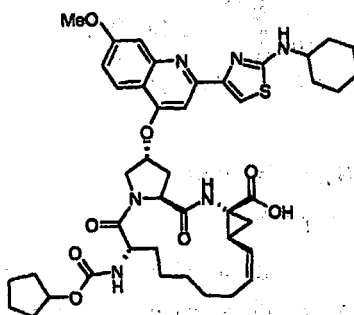


- 5 wherein R^1 is hydroxy or $NHSO_2R^{1A}$ wherein R^{1A} is (C_{1-8}) alkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl or $\{(C_{1-6})$ alkyl- (C_{3-7}) cycloalkyl $\}$, which are all optionally substituted from 1 to 3 times with halo, cyano, nitro, $O(C_{1-6})$ alkyl, amido, amino or phenyl, or R^{1A} is C_6 or C_{10} aryl which is optionally substituted from 1 to 3 times with halo, cyano, nitro, (C_{1-6}) alkyl, $O(C_{1-6})$ alkyl, amido, amino or phenyl; R^2 is (C_{5-8}) cycloalkyl and R^3 is cyclopentyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 2. The compound according to claim 1 wherein R^1 is hydroxy or $NHSO_2R^{1A}$ wherein R^{1A} is (C_{1-8}) alkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl or $\{(C_{1-6})$ alkyl- (C_{3-7}) cycloalkyl $\}$, which are all optionally substituted from 1 to 3 times with halo, nitro or $O(C_{1-6})$ alkyl, or phenyl which is optionally substituted from 1 to 3 times with halo, nitro, (C_{1-6}) alkyl or $O(C_{1-6})$ alkyl.
- 15 3. The compound according to claim 2 wherein R^1 is $NHSO_2R^{1A}$ wherein R^{1A} is methyl, ethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropylmethyl, cyclohexylethyl, CCl_3 , CF_3 , phenyl, 2-fluorophenyl, or 4-methylphenyl.
- 20 4. The compound according to claim 3 wherein R^{1A} is cyclopropyl.
5. The compound according to claim 1 or 2, wherein R^1 is hydroxy.
6. The compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R^2 is cyclopentyl.
7. The compound according to claim 1, having the following formula 101:

1807
1806

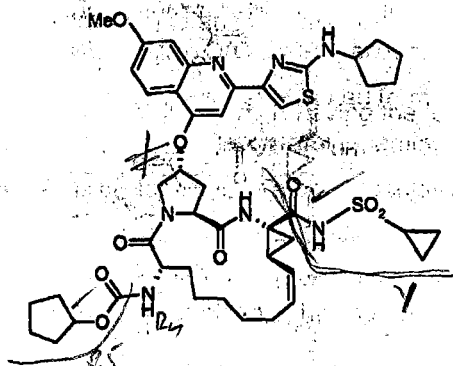
(101).

8. The compound according to claim 1, having the following of formula 102:



(102).

9. The compound according to claim 1, having the following formula 103:



(103).

5

10. A pharmaceutical composition comprising an anti-hepatitis C virally effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier medium or auxiliary agent.
- 10 11. The pharmaceutical composition according to claim 10, further comprising a therapeutically effective amount of one or more other anti-HCV agent.
12. The pharmaceutical composition according to claim 11, wherein said other anti-HCV agent is selected from: α -Interferon or pegylated α -Interferon.
13. The pharmaceutical composition according to claim 11 or 12, wherein said

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 27/11/2010

Abogada
Alicia Lloreda Ricaurte
(Apoderada)

ASUNTO

Radicación **06 93545**
Trámite **002**
Evento **001**
Actuación **430**
Oficio **15874**
Folios **011**

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 165 a 722
Folios: 851 a 1408 Memorial de 19/09/2007
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 24 a 109
Folios: 723 a 810
Folios: 1409 a 1496 Memorial de 19/09/2007
Folios: 1633 a 1723 Memorial de 18/11/2009
Folios: 1729 a 1804 Memorial de 05/02/2010
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/US05/010494
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 29/03/2005
Publicación. Internacional: WO05/095403
Fecha Pub. Internacional: 13/10/2005
Fecha Inicio Fase Nacional: 30/10/2006
Fecha Sol. Nacional: 18/09/2006
- 1.4. Prioridad: US60/558,161 de 30/03/2004
US60/562,418 de 14/04/2004

US60/612,381 de 22/09/2004
US60/612,460 de 22/09/2004

- 1.5. Oposiciones: Folios: 1605 a 1620 Memorial de 31/08/2009
1.6. Respuesta del solicitante: Folios: 1724 a 1804 Memorial de 05/02/2010

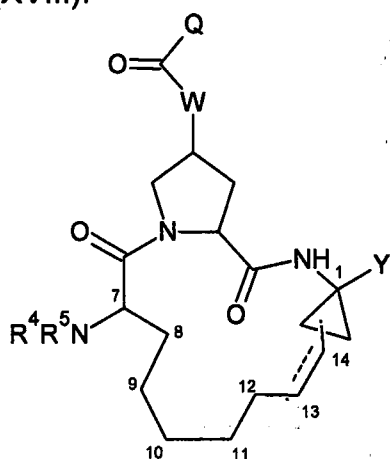
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

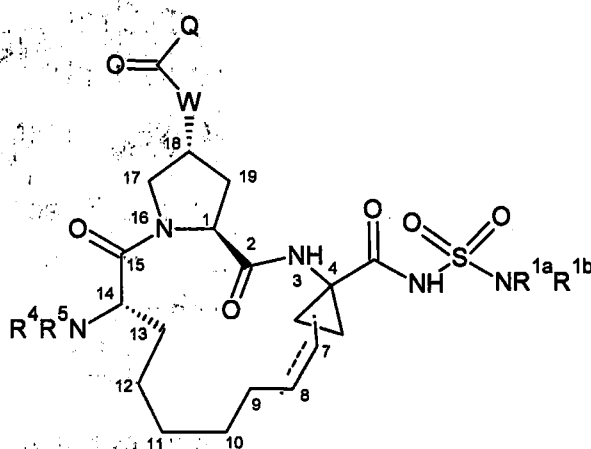
Compuestos macrocíclicos como inhibidores de la replicación viral

Reivindicaciones

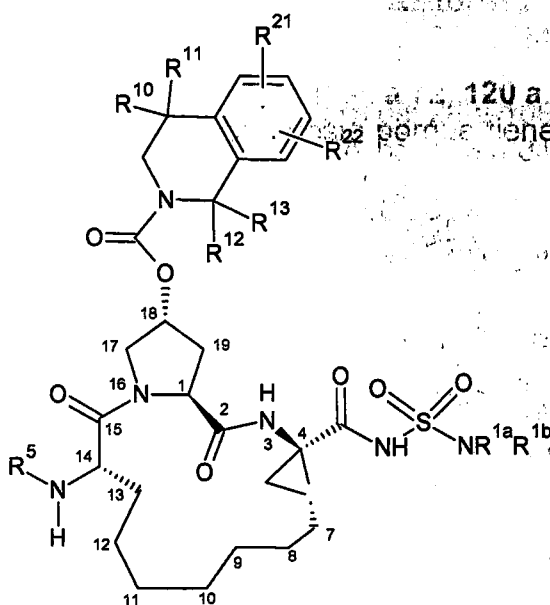
Reivindicaciones 1 a 21, 69 a 72, 120 a 122, 170 a 193, 194 a 196, 197 a 224:
Se reivindica un compuesto porque tiene la fórmula (I), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XVIII):



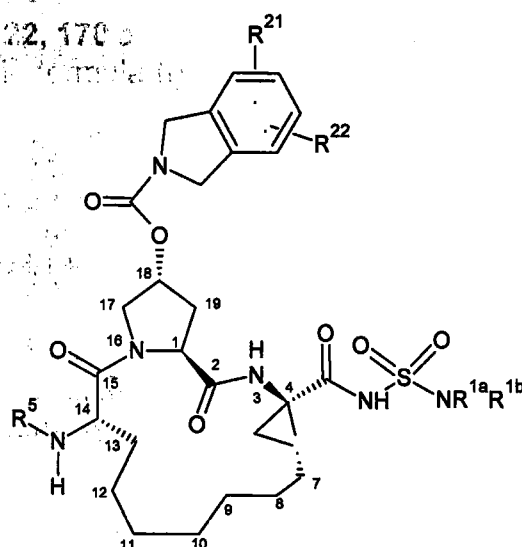
Fórmula (I)



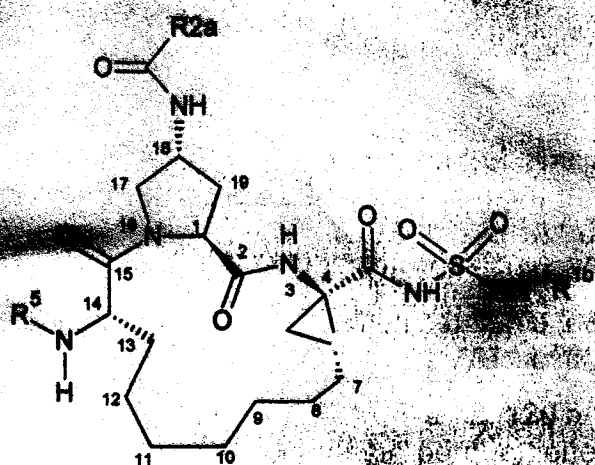
Fórmula (XI)



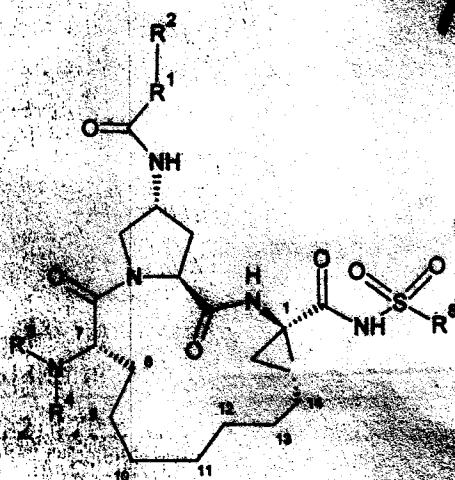
Fórmula (XII)



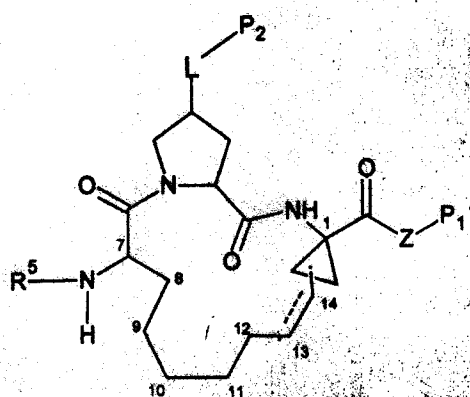
Fórmula (XIII)



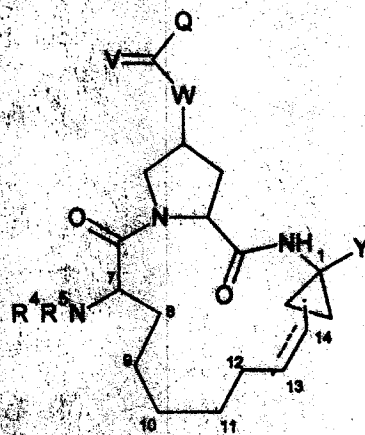
Fórmula (XIV)



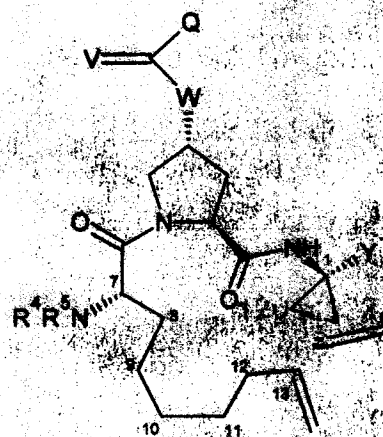
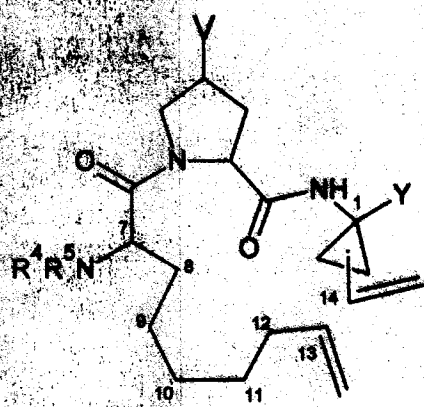
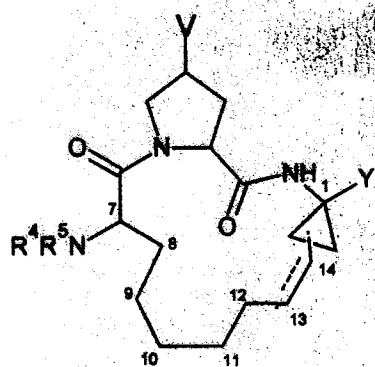
Fórmula (XVIII)



Fórmula



Fórmula



Reivindicaciones 22 a 28, 73 a 79 y 123 a 129: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende: el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Reivindicaciones 29, 30, 43, 56, 80, 81, 94, 107, 130, 131, 144, 157: Se reivindica un compuesto conforme a la cláusula 1 para una infección por el virus de la hepatitis C, en la que el compuesto logra una respuesta viral sostenida y que aumenta la función hepática.

Reivindicaciones 31 a 42, 44 a 55, 57 a 68, 82 a 93, 95 a 106, 108 a 119, 132 a 143, 145 a 156, 158 a 169: Se reivindica un compuesto que puede ser administrado a un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido como ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina, timosina- α , IFN- γ o IFN- α .

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con compuestos, procesos y métodos para el tratamiento de infecciones flavivirales tales como Hepatitis C. La invención suministra novedosos compuestos peptídicos y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/495 //**
A 61 P³¹/12 de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Oposiciones

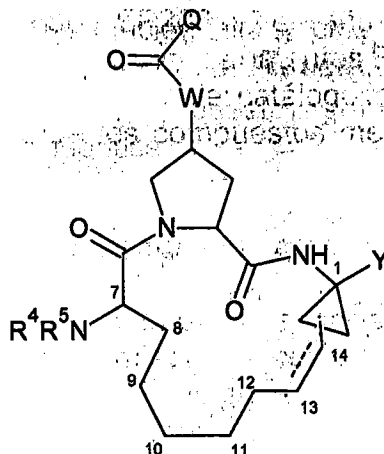
3.1 Oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL

Mediante memorial de fecha 31/08/2009 el Doctor Tito Noé Parra Murillo en calidad de apoderada de la Sociedad LAFRANCOL S.A. formuló oposición y observaciones de orden técnico frente a la posible concesión del privilegio de patente a la materia contenida en la solicitud de patente objeto del presente estudio técnico.

Dentro de los argumentos formulados en su memorial de oposición se encuentran entre otros, el hecho de que la materia objeto de la solicitud carece de novedad y altura inventiva en razón a que los procesos de obtención, composiciones y usos en los cuales se involucran los agentes activos: didanosina y abacavir pertenecen al estado del arte y frente a la molécula didanosina se encuentra el beneficio patentario concedida por la oficina europea EP206497 del año 1986, mientras que para el caso de la molécula abacavir se encuentran las patentes EP349242 y US5034394. Y para acreditar estos hechos presentó copia del catálogo Index Merck donde se relacionan las características técnicas de los compuestos mencionados – ver folios 1613 y 1614-.

3.2 Respuesta del señor solicitante a los argumentos del señor opositor:

Mediante memorial de fecha 05/02/2010 el señor solicitante modifica el pliego de reivindicaciones y manifiesta su desacuerdo con los argumentos el señor opositor en consideración a los elementos técnicos que definen la materia reivindicada, como quiera que se trata de compuestos macrocíclicos de fórmula general (I):



Y las estructuras de los Compuestos abacavir y didanosina en nada se relacionan con la de los compuestos macrocíclicos reclamados – ver folio 1725 -. En consecuencia, los citados compuestos abacavir y didanosina no están revelados específicamente dentro de las reivindicaciones independientes de la solicitud - cláusulas 1, 69, 120, 170, 192, 194 y 197 – y sus dependientes 2-68, 70-119, 121-169, 171-191, 193, 195-196 y 198-224.

Y frente a las revelaciones específicas que se presentan en los documentos EP0399242, US5034394 y EP0206497 para el caso de los compuestos abacavir y didanosina el señor solicitante reconoce que allí se divulgan nucleósidos carbocíclicos de purinas 6-sustituídas que presentan actividad en el tratamiento de patologías como el VIH e incluso Hepatitis B. Sin embargo, las citadas publicaciones no hacen referencia alguna a compuestos macrocíclicos como los revelados en la solicitud objeto de estudio.

3.3 Consideraciones de la oficina

Al respecto esta Superintendencia se permite señalar que los documentos de patente aportados por el señor opositor EP0399242, US5034394 y EP0206497, en torno a los cuales fundamentó sus observaciones, no forman parte del informe de búsqueda internacional emitido por la autoridad de búsqueda para el caso de la solicitud internacional PCT/US2005/010494 y tampoco forman parte del arte previo y cercano a los compuestos macrocíclicos reivindicados.

Y si bien es cierto que la solicitud reivindica combinaciones de compuestos macrocíclicos con compuestos nucleosídicos, en las citadas publicaciones tampoco se revela la posibilidad de que los compuestos didanosina y abacavir se puedan combinar con inhibidores de la replicación viral de tipo macrocíclico.

De esta manera, una vez analizado el contenido técnico de la materia reivindicada esta Superintendencia concluye que las enseñanzas de las citadas publicaciones no son pertinentes para efectos del presente estudio técnico de patentabilidad.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Teniendo en cuenta el contenido y alcance de la materia reclamada esta Dependencia se permite señalar lo siguiente:

1812

- Dentro del lenguaje técnico empleado para definir las connotaciones químicas atinentes a un grupo especial se prefiere el lenguaje que permite identificar de manera inequívoca la clase de grupo funcional, el número de átomos y heteroátomos del radical en los casos que sea de carácter heterocíclico, arílico o cíclico en general. Por tal razón se requiere al señor solicitante en los términos del presente examen técnico para que incorpore la denominación particular de la especie química y elimine las expresiones que evocan géneros químicos indeterminados.

Lo anterior tiene como fundamento el alcance de las cláusulas 1 a 21, 69 a 72, 120 a 122, 170 a 193, 194 a 196, 197 a 224 de los folios 1729 a 1804 en las cuales se definen las connotaciones particulares para los radicales R^8 , R^{1a} , R^{1b} , R^{21} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} , Q y P_2 , entre otros, en los que se contemplan las denominaciones genéricas IUPAC¹ y que evidencian la falta de claridad y precisión en el lenguaje técnico empleado y por lo tanto, el incumplimiento de las disposiciones normativas contempladas en el artículo 30 de la Decisión comunitaria 486.

En razón a los argumentos expuestos se hace indispensable que el señor solicitante defina la clase de grupos que fueron objeto de comprobación técnica y que se

¹ ARYL GROUPS:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups). E.g. o-tolyl.

ARENES:

Monocyclic and polycyclic aromatic hydrocarbons. NOC Rule A-12.4. (See aromatic compounds).

AROMATIC COMPOUNDS:

Historically, the term "aromatic" originally referred to the smell of selected compounds that later were found to contain benzene or fused benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized $(4n+2)$ pi-electron system. This includes arenes and their substitution products. E.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. See also arenes, heteroarenes. GTPOC (aromatic).

HETEROARENES:

Heterocyclic compounds formally derived from arenes by replacement of one or more methine ($-C=$) and/or vinyne ($-CH=CH-$) groups by trivalent or divalent heteroatoms, respectively, in such a way as to maintain the continuous π -electron system characteristic of aromatic systems and a number of out-of-plane π -electrons corresponding to the Hückel rule $(4n+2)$; an alternative term is hetarenes. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, Ed. O. Meth-Cohn, Pergamon, 1984, p. 3.

HETEROARYL GROUPS:

The class of heterocyclyl groups derived from heteroarenes by removal of a hydrogen atom from any ring atom; an alternative term is hetaryl. E.g. 2-pyridyl (pyridin-2-yl), indol-1-yl.

HETEROCYCLYL GROUPS:

Univalent groups formed by removing a hydrogen atom from any ring atom of a heterocyclic compound. E.g. 4-pyridyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl.

CYCLOALKYL GROUPS:

Univalent groups derived from cycloalkanes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom.

URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/rings.html#12>

Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1994). Miscellaneous.