



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-028271-00000-0000

Fecha: 2011-03-08 14:45:34

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 233

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT
SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-28271

54. TITULO: INHIBIDORES MACROCICLICOS DE SERINA PROTEASAS
DE HEPATITIS C

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 38/12

71. SOLICITANTE:

1. ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.
2. ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO:

1. 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. 100 Abbott Park Rd., Abbott Park, IL 60089, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO:

Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-028271- -00000-0000

Fecha: 2011-03-08 14:45:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 233FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: 1. ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.
2. ABBOTT LABORATORIESDirección: 1. 500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. 100 Abbott Park Rd.
Abbott Park, IL 60089
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Nacionalidad o Domicilio:

1. Watertown, MA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Abbott Park, IL, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/005082

Fecha 10/09/2009

Publicación Internacional No. WO 2010/030359 A2

Fecha 18/03/2010

⑥

Título (54)

INHIBIDORES MACROCICLICOS DE SERINA PROTEASAS DE HEPATITIS C

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 38/12

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

11/09/2008

61/191,725

US

10/03/2009

61/209,689

⑨

Comprobante de pago No. 11-0020937 y 11-0020939

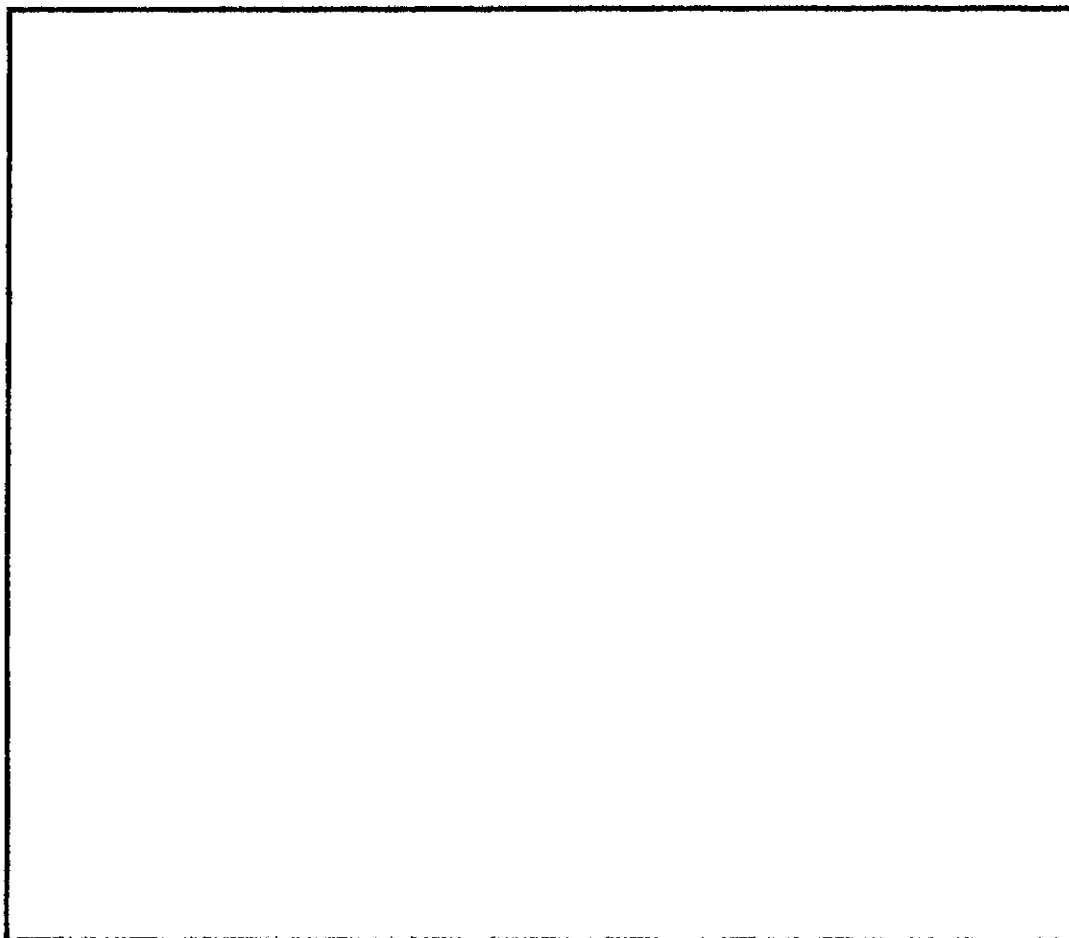
Fecha Marzo 7 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

08 MAR. 2011

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **YIYIN KU** ✓
23 River
Buffalo Grove, IL 60089
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. **KEITH F. MCDANIEL**
26029 W. Laurel Ct.
Wauconda, IL 60084 ✓
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3. **HUI-JU CHEN** ✓
4 Crows Nest Ct.
Grayslake, IL 60030
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4. **JASON P. SHANLEY** ✓
902 N. Winchester Ave., Floor 3
Chicago, IL 60622
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5. **DALE J. KEMPF**
256 Tyler Ct.
Libertyville, IL 60048 ✓
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6. **DAVID J. GRAMPOVNIK** ✓
2500 N. Walnut St.
Waukegan, IL 60087
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ✓
7. **YING SUN**
220 School Street, ST 6
Waltham, MA 02451
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
8. **DONG LIU** ✓
20 Rich St. Apt. 2
Newton, MA 02451
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9. **YONGHUA GAI** ✓
13 Valley View Drive
North Grafton, MA 01536
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

10. **YAT SUN OR**
169 Fayette Street
Watertown, MA 02472
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
11. **SABLE H. WAGAW**
2311 Ridgeway
Evanston, IL 60201
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
12. **KEN ENGSTROM**
96 Alexandria Ct.
Mundelein, IL 60060
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
13. **TIM GRIEME**
4942 Winchester Ave. Apt.2
Chicago, IL 60604
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
14. **AHMAD SHEIKH**
700 Pine St.
Deerfield, IL 60015
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
15. **JIANZHANG MEI**
319 Whitmore Lane
Lake Forest, IL 60045
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

P2161

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0020937
		Bogotá D.C., Marzo 07 de 2011 - 13:32:17

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391830795	07/03/2011	9.142.900.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-028271- -00000-0000

Fecha: 2011-03-08 14:45:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Follos: 233

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 7 de 2011 - 13:32:20

000007



000006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0020939
		Bogotá D.C., Marzo 07 de 2011 - 13:32:17

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391830795	07/03/2011	9.142.900.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	162.000.00
			\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-028271- -00000-0000

Fecha: 2011-03-08 14:45:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 233

MACROCYCLIC HEPATITIS C SERINE PROTEASE INHIBITORS

RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. provisional patent application Ser.
5 No. 61/191,725, filed September 11, 2008, and U.S. provisional patent application
Ser. No. 61/209,689, filed March 10, 2009. The disclosures of the aforementioned
patent applications are incorporated herein in their entirety by this reference.

TECHNICAL FIELD

10 The present invention relates to novel macrocycles having activity against the
hepatitis C virus (HCV) and useful in the treatment of HCV infections. More
particularly, the invention relates to macrocyclic compounds, compositions containing
such compounds and methods for using the same, as well as processes for making
such compounds.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

HCV is the principal cause of non-A, non-B hepatitis and is an increasingly
severe public health problem both in the developed and developing world. It is
estimated that the virus infects over 200 million people worldwide, surpassing the
20 number of individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV) by
nearly five fold. HCV infected patients, due to the high percentage of individuals
inflicted with chronic infections, are at an elevated risk of developing cirrhosis of the
liver, subsequent hepatocellular carcinoma and terminal liver disease. HCV is the
most prevalent cause of hepatocellular cancer and cause of patients requiring liver
25 transplantations in the western world.

There are considerable barriers to the development of anti-HCV therapeutics,
which include, but are not limited to, the persistence of the virus, the genetic diversity
of the virus during replication in the host, the high incident rate of the virus
developing drug-resistant mutants, and the lack of reproducible infectious culture
30 systems and small-animal models for HCV replication and pathogenesis. In a
majority of cases, given the mild course of the infection and the complex biology of
the liver, careful consideration must be given to antiviral drugs, which are likely to
have significant side effects.

- (iii) optionally substituted heteroaryl;
 - (iv) optionally substituted heterocyclic;
 - (v) optionally substituted carbocyclic; or
 - (vi) optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or
- 5 optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

G is $-E-R_5$;

- wherein E is absent; optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3
- 10 heteroatoms selected from O, S, or N; or $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$, or $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$;

p is 0, 1, or 2;

- R_5 is H; optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or
- 15 optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted carbocyclic, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

- R_3 and R_4 are each independently selected at each occurrence from the following: optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally
- 20 substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or hydrogen;

- L is absent or is selected from optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene or optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or
- 25 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

Y is N or $-C(R'')$;

wherein A, R_1 , R' and/or R'' can be taken together to form a ring;

j = 0, 1, 2, 3, or 4;

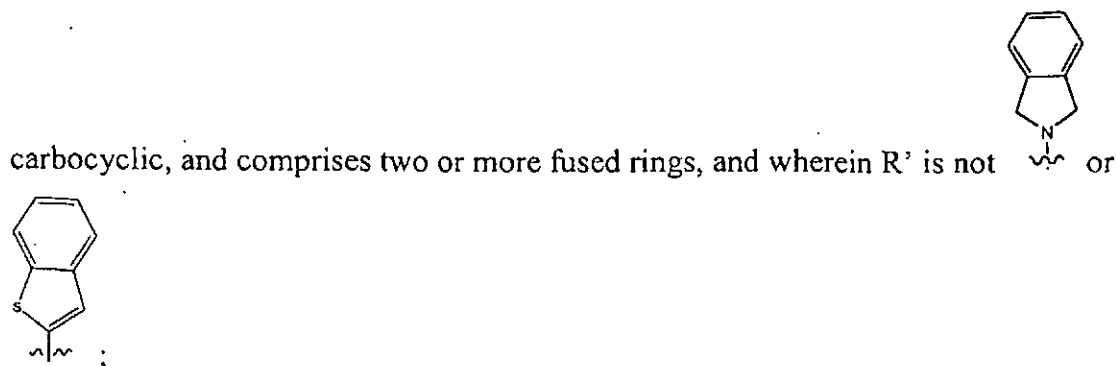
k = 0, 1, 2, or 3;

- 30 m = 0, 1, or 2;

n is 0, 1, 2, 3, or 4; and

==== denotes a carbon-carbon single or double bond,

wherein if Y is N, then R' is optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl or optionally substituted



wherein if Y is $-C(R'')$, then R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an aryl or heteroaryl ring, each said ring is optionally substituted;

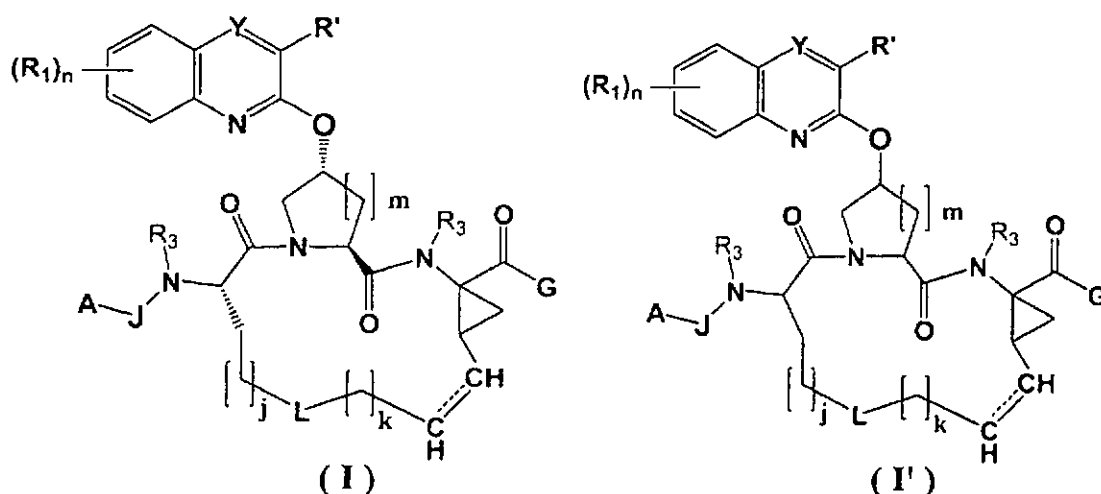
provided that said compound is not tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

In one aspect, the invention provides a method of treating a viral infection in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, or a pharmaceutical composition comprising the same.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention provides a compound of formula I or I':



or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof,

wherein:

J is absent, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -

5 C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, or -N(R₃)-;

A is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclic, or

10 optionally substituted carbocyclic;

Each R₁ is independently selected from

(i) halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, or -N(R₃)C(O)R₄;

15 (ii) optionally substituted aryl;

(iii) optionally substituted heteroaryl;

(iv) optionally substituted heterocyclic;

(v) optionally substituted carbocyclic; or

(vi) optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or

20 optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

G is -E-R₅;

wherein E is absent; optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3

25 heteroatoms selected from O, S, or N; or -O-, -S-, -N(R₃)-, -N(R₃)S(O_p)-, -

N(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)S(O_p)-, -OS(O_p)-, -C(O)S(O_p)-, or -C(O)N(R₃)S(O_p)-;

p is 0, 1, or 2;

R₅ is H; optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms

30 selected from O, S, or N; optionally substituted carbocyclic, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

R_3 and R_4 are each independently selected at each occurrence from the following: optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted
5 heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or hydrogen;

L is absent or is selected from optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene or optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

Y is N or $-C(R'')$ —;

10 wherein A, R_1 , R' and/or R'' can be taken together to form a ring;

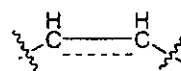
$j = 0, 1, 2, 3$, or 4;

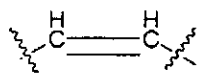
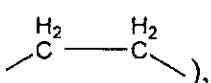
$k = 0, 1, 2$, or 3;

$m = 0, 1$, or 2;

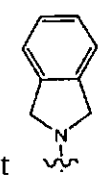
n is 0, 1, 2, 3, or 4; and

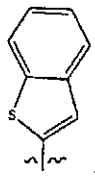
15 --- denotes a carbon-carbon single or double bond (i.e.,



means  or ,

wherein if Y is N, then R' is optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl or optionally substituted

carbocyclic, and comprises two or more fused rings, and wherein R' is not  or



20

wherein if Y is $-C(R'')$ —, then R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an aryl or heteroaryl ring, each of which is optionally substituted;

provided that said compound is not tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-
25 (benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

It is understood that the embodiments of the invention discussed below with respect to the preferred variable selections can be taken alone or in combination with one or more of the other embodiments, or preferred variable selections, of the invention, as if each combination were explicitly listed herein.

In one aspect, the invention provides a compound of formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y is CR'', and R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl ring.

In another aspect, the invention provides a compound of formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y is CR'', and R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an optionally substituted aryl ring, preferably phenyl.

Alternatively or additionally, k=3, j=1 and L is absent.

Alternatively or additionally, R' and R'', and the atoms to which each is attached, form an aryl which is substituted by (R₂)_x, wherein each R₂ is independently selected from halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, or -N(R₃)C(O)R₄; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; and x is 0, 1, 2, 3, or 4.

Alternatively or additionally, R₁ is absent (i.e., n=0) or is halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, or -N(R₃)C(O)R₄.

Alternatively or additionally, R' and R'', and the atoms to which each is attached, form an aryl which is substituted by (R₂)_x, wherein each R₂ is independently absent (i.e., x=0) or halogen.

Alternatively or additionally, R₁ is absent (i.e., n=0) or halogen.

Alternatively or additionally, E is -NH-, -NHS(O_p)-, or -NH(CO)S(O_p)-, and p is 2.

Alternatively or additionally, E is -NHS(O_p)-, and p is 2.

Alternatively or additionally, R₅ is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, or imidazolyl, each of which is optionally substituted. In a further embodiment, R₅ is optionally substituted

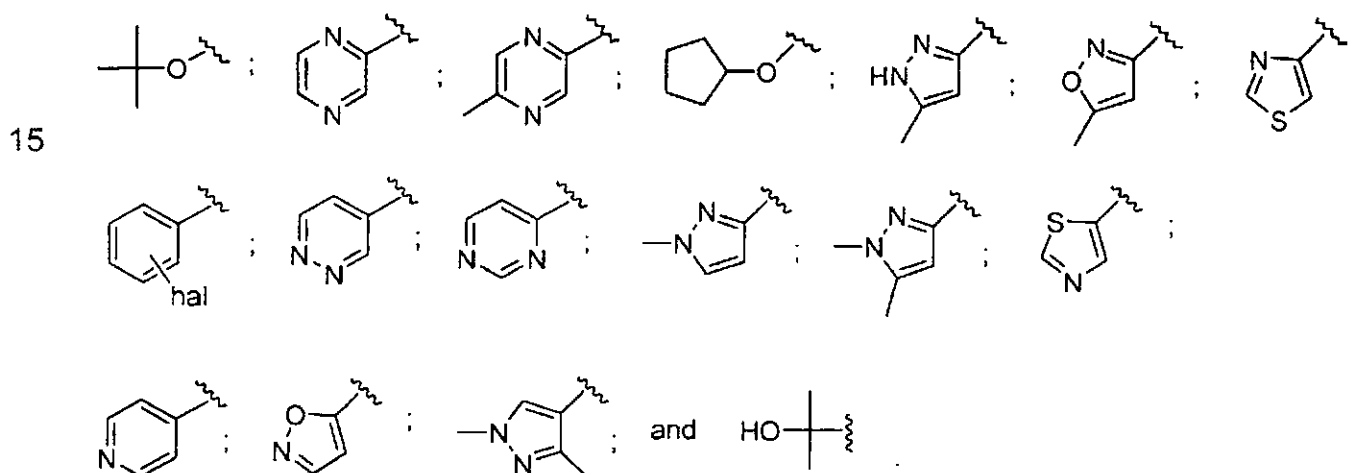
5 cyclopropyl or optionally substituted thienyl, preferably cyclopropyl or thienyl.

Alternatively or additionally, J is -C(O)-, -O-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, or -S(O₂)-. Preferably, J is -C(O)-.

Alternatively or additionally, m is 1.

Alternatively or additionally, each R_3 is H.

10 Alternatively or additionally, A is optionally substituted $-C_1-C_8$ alkyl, containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl, optionally substituted $-C_1-C_8$ alkoxy, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, or optionally substituted $-C_3-C_{12}$ heterocycloalkyl. In a further embodiment, A is selected from



Preferably, A is a 5-methyl-pyrazin-2-yl.

In still another aspect, the invention provides a compound of formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y is CR'', and R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an optionally substituted heteroaryl ring. The remaining variables are as defined above, including the alternative or preferred embodiments, as if repeated herein.

The invention also features a compound of formula I or I' (preferably formula I), or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y is CR'',
25 and R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form

an aryl or heteroaryl ring, preferably phenyl, which is optionally substituted with one or more R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 or 4, and L is C₃-C₆alkylene, C₃-C₆alkenylene or C₃-C₆alkynylene and is optionally substituted with one or more R₇ (preferably butylene);

J is -C(O)- or -O-C(O)- (preferably -C(O)-);

A is C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₁₀carbocyclic, aryl, heteroaryl or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms, and A is optionally substituted with one or more R₆;

10 G is -E-R₅, E is -NHS(O₂)-; R₅ is C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₁₀carbocyclic (preferably cyclopropyl), heteroaryl (preferably thienyl) or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms, and R₅ is optionally substituted with one or more R₇;

15 each R₁ and R₂ is independently selected from halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, C₂-C₆haloalkynyl, C₃-C₁₀carbocyclic optionally substituted with one or more R₇, or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms and optionally substituted with one or more R₇,

20 wherein each R₆ and R₇ is independently selected at each occurrence from halogen, hydroxy, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alkyl (preferably methyl), C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, or C₂-C₆haloalkynyl (and, preferably, R₁ and R₂ is absent in each instance); and

25 R₃ and R₄ are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, or C₂-C₆alkynyl and R₃ is preferably hydrogen.

The invention further features a compound of formula I or I' (preferably formula I), or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y is CR'', R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form a phenyl optionally substituted with one or more R₂;

30 k=3, j=1, m=1, n=0, 1, 2, 3, or 4, and L is absent;

J is -C(O)- or -O-C(O)-;

A is C₁-C₆alkyl, aryl, heteroaryl, C₅-C₆carbocyclic or heterocyclic comprising 5 to 6 ring atoms, and is optionally substituted with one or more R₆;

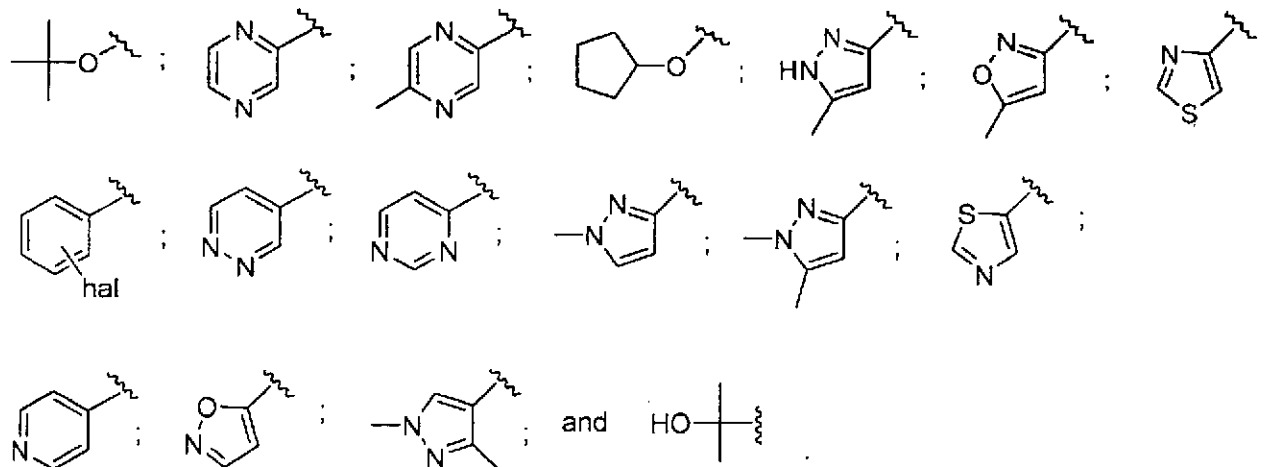
G is $-E-R_5$, E is $-NHS(O_2)-$; R_5 is C_3-C_6 carbocyclic or heteroaryl, and is optionally substituted with one or more R_7 ; in one embodiment, R_5 is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, or imidazolyl, each of which is optionally substituted with one or more R_7 ; preferably, R_5 is cyclopropyl;

each R_1 and R_2 is independently selected from halogen, hydroxy, amino, $-CN$, $-N_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O_2)R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, $-N(R_3)C(O)R_4$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, or C_2-C_6 haloalkynyl;

R_3 is hydrogen; and each R_4 is independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, or C_2-C_6 alkynyl;

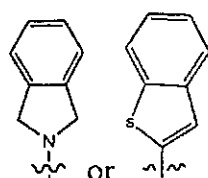
R_6 and R_7 is independently selected at each occurrence from halogen, hydroxy, amino, $-CF_3$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, C_1-C_6 alkyl (preferably methyl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, or C_2-C_6 haloalkynyl;

A can be, for example, selected from the following groups, each group optionally substituted with one or more R_6 :



In yet another aspect, the invention provides a compound of formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R' is optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl

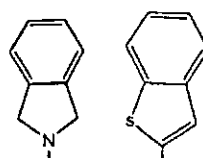
or optionally substituted carbocyclic, and comprises two or more fused rings, and



wherein R' is not  or ; and Y is N.

In still another aspect, the invention provides a compound of formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R' is an

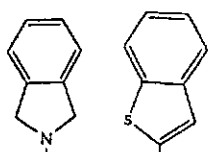
5 optionally substituted heterocyclic or optionally substituted heteroaryl, comprises two



or more fused rings, and wherein R' is not  or ; and Y is N. Preferably, R' is an optionally substituted fused bicyclic heterocyclic or fused bicyclic heteroaryl. Alternatively or additionally, R' is an optionally substituted with one or more R₂, and preferably with an alkyl or aryl.

10 The remaining variables are as defined above, including in the preferred and alternative embodiments.

In another aspect, the invention provides a compound of formula I or I' or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R' is optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl
 15 or optionally substituted carbocyclic, and comprises two or more fused rings, and



wherein R' is not  or , and Y is N; wherein k=3, j=1 and L is absent.

Preferably, the compound has formula I.

Alternatively or additionally, m is 1.

Alternatively or additionally, each R₃ is H.

20 Alternatively or additionally, R₁ and R₂ are independently hydrogen or halogen.

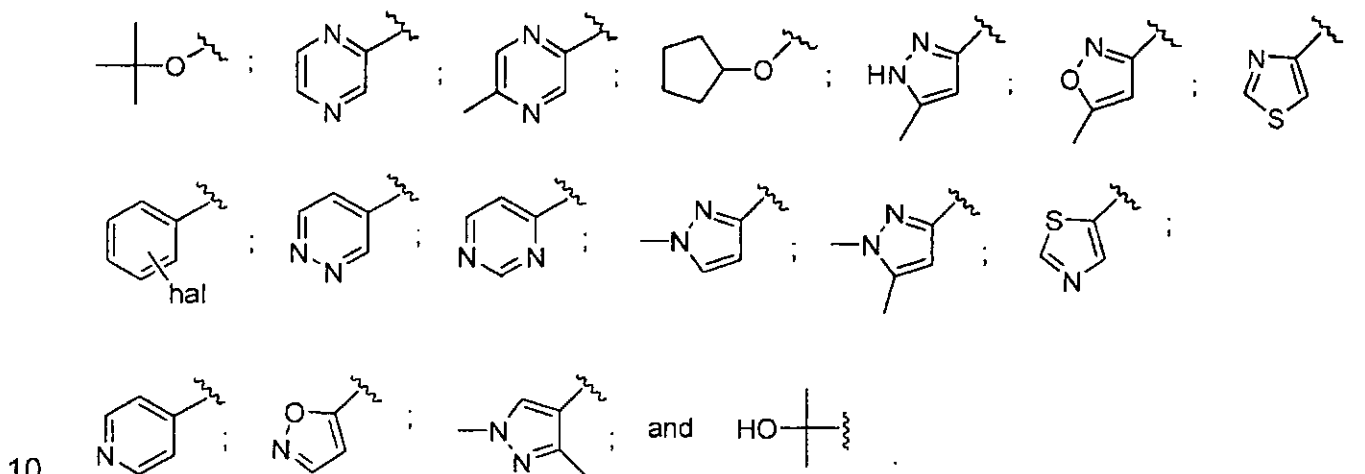
Alternatively or additionally, E is -NHS(O_p)-, and p is 2.

Alternatively or additionally, R₅ is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl,
 25 pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, or imidazolyl, each of which is

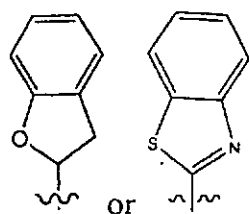
optionally substituted. In a further embodiment, R₅ is optionally substituted cyclopropyl or optionally substituted thienyl, and preferably cyclopropyl or thienyl.

Alternatively or additionally, J is -C(O)-.

- Alternatively or additionally, A is optionally substituted -C₁-C₈ alkyl, containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl, optionally substituted -C₁-C₈ alkoxy, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted -C₃-C₁₂ cycloalkyl, or optionally substituted -C₃-C₁₂ heterocycloalkyl. In a further embodiment, A is selected from

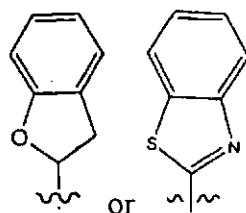


In another aspect, the invention provides a compound of formula I or I' or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y is N, and R' is



- 15 tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbonyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

The invention also features a compound of formula I or formula I' (preferably formula I), or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y



is N, and R' is  or , and is optionally substituted with one or more R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3, or 4, and L is C₃-C₆alkylene, C₃-C₆alkenylene or
5 C₃-C₆alkynylene and is optionally substituted with one or more R₇;

J is -C(O)- or -O-C(O)-;

A is C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₁₀carbocyclic, aryl, heteroaryl, or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms, and A is optionally substituted with one or more R₆;

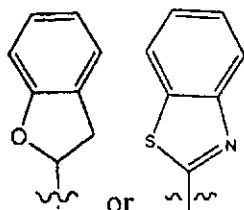
10 G is -E-R₅, E is -NHS(O₂)-; R₅ is C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₁₀carbocyclic, aryl, heteroaryl, or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms, and R₅ is optionally substituted with one or more R₇;

each R₁ and R₂ is independently selected from halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -
15 C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, C₂-C₆haloalkynyl, C₃-C₁₀carbocyclic optionally substituted with one or more R₇, or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms and optionally substituted with one or more R₇,

wherein each R₆ and R₇ is independently selected from halogen, hydroxy,
20 amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, or C₂-C₆haloalkynyl; and R₃ or R₄ are each independently selected at each occurrence from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, or C₂-C₆alkynyl;

provided that said compound is not tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-
25 (benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

The invention further features a compound of formula I or formula I' (preferably formula I), or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof,
30



wherein Y is N, and R' is  or , and is optionally substituted with one or more R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3, or 4, and L is C₃-C₆alkylene, C₃-C₆alkenylene or C₃-C₆alkynylene and is optionally substituted with one or more halo;

5 J is -C(O)- or -O-C(O)-; A is C₁-C₆alkyl, aryl, heteroaryl, C₃-C₁₀carbocyclic or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms, and is optionally substituted with one or more R₆;

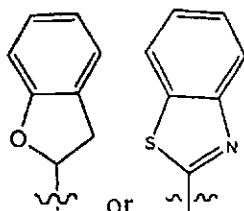
G is -E-R₅, E is -NHS(O₂)-; R₅ is C₃-C₁₀carbocyclic or heteroaryl, and is optionally substituted with one or more R₇;

10 each R₁ and R₂ are independently selected from halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, C₂-C₆haloalkynyl, C₃-C₁₀carbocyclic optionally substituted with one or more R₇, or heterocyclic comprising 5 to 10 ring atoms and optionally
15 substituted with one or more R₇,

wherein each R₆ and R₇ is independently selected from halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, or C₂-C₆haloalkynyl; R₃ is hydrogen; and each R₄ is independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, or C₂-C₆alkynyl;

20 provided that said compound is not tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

25 In addition, the invention features a compound of formula I or formula I' (preferably formula I), or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof,



wherein Y is N, and R' is  or , and is optionally substituted with one or more R₂;

k=3, j=1, m=1, n=0, 1, 2, 3, or 4, and L is absent; J is -C(O)- or -O-C(O)-; A is C₅-C₆carbocyclic or a heterocyclic comprising 5 to 6 ring atoms, and is optionally

5 substituted with one or more R₆;

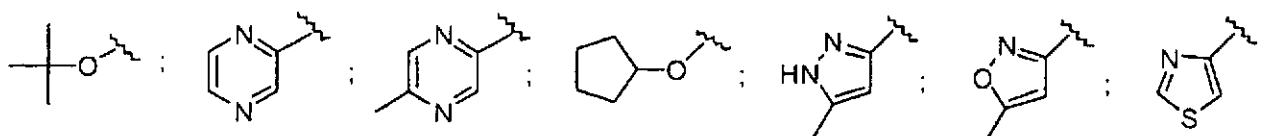
G is -E-R₅, E is -NHS(O₂)-; R₅ is C₃-C₆carbocyclic or heteroaryl, and is optionally substituted with one or more R₇;

each R₁ and R₂ are independently selected from halogen, hydroxy, amino, -
CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -
10 C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, or C₂-C₆haloalkynyl;

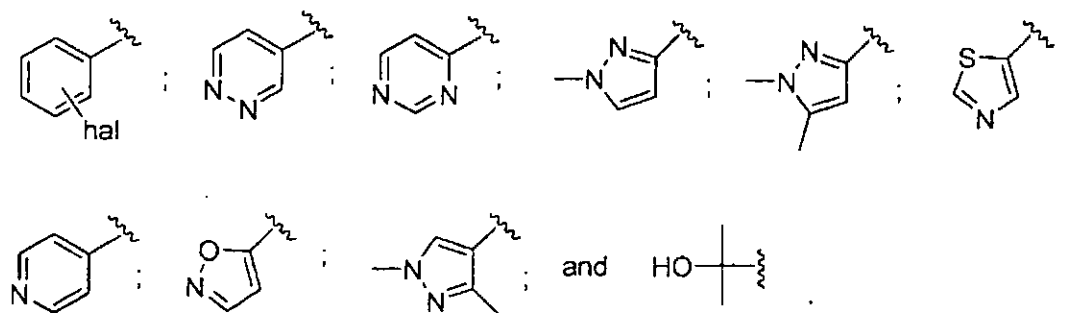
R₃ is hydrogen; and each R₄ is independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, or C₂-C₆alkynyl and R₆ and R₇ are as defined above;

provided that said compound is not tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-
15 (benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

In one embodiment, R₅ is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, or imidazolyl, each of which is optionally substituted with one or more R₇. Preferably, R₅ is cyclopropyl. A can be, for example, selected from the the following groups and optionally substituted with one or more R₆:



25



Representative compounds include, but are not limited to, the following compounds:

- (1) tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;
- (2) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (3) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (4) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide;
- (5) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (6) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)isoxazole-5-carboxamide;
- (7) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-

- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)thiazole-4-carboxamide;
- (8) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (9) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- 10 a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (10) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 15 (11) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (12) tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-
- 20 14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;
- (13) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-
- (cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide;
- (14) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-
- (cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- 30 a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (15) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-
- (cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

- (16) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 5 (17) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (18) tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-ylcarbamate;
- (19) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 15 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide;
- (20) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 20 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (21) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 25 (22) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (23) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-
- 30 (cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (24) tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-

- 5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;
(25) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyrazine-2-carboxamido)-
- 5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
(26) Cyclopentyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;
- 10 (27) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
(28) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 15 2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide;
(29) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-
- 20 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
(30) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)thiazole-5-
- 25 carboxamide;
(31) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 30 (32) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyridazine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

- (33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 5 (34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 10 (35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (36) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 15 (37) Cyclopentyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-(2-fluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-ylcarbamate;
- 20 (38) tert-Butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-(2,9-difluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-ylcarbamate;
- 25 (39) tert-butyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-ylcarbamate;
- (40) Cyclopentyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-ylcarbamate;
- 30 (41) tert-Butyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-14a-(thiophen-2-ylsulfonylcarbamoyl)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-ylcarbamate;

- (42) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 5 (43) Cyclopentyl (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5-(2-fluoro phenanthridin-6-yloxy)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- (44) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5-(9-fluoro phenanthridin-6-yloxy)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- 10 (45) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5-(8-fluoro phenanthridin-6-yloxy)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- (46) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropyl sulfonyl)-9-(isonicotinamido)-3,8-dioxo-
- 15 (47) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropyl sulfonyl)-9-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-3,8-dioxo-
- 20 (48) cyclopentyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;
- 25 (49) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5-(2,9-difluoro phenanthridin-6-yloxy)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- (50) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5-(2,10-difluoro phenanthridin-6-yloxy)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- 30 (51) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5-(3-(naphthalen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;

- (52) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5-(3-(naphthalen-1-yl)quinoxalin-2-yloxy)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydro cyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- 5 (53) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(1H-indol-5-yl)quinoxalin-2-yloxy)-1a-(cyclo propylsulfonylcarbamoyl)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca hydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- (54) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(1H-indol-6-yl)quinoxalin-2-yloxy)-1a-(cyclo propylsulfonylcarbamoyl)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-
- 10 hexadeca hydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- (55) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-3,8-dioxo-5-(3-(quinolin-3-yl)quinoxalin-2-yloxy)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca hydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- 15 (56) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)quinoxalin-2-yloxy)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate;
- (57) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-
- 20 (cyclopropyl sulfonyl)-9-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14, 16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-1a-carboxamide; and
- (58) tert-butyl (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-3,8-dioxo-5-(thiazolo[4,5-c]quinolin-4-yloxy)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-
- 25 hexadecahydro cyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-9-ylcarbamate; and
- (59) tert-Butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-(3,9-difluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a- hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-
- 30 ylcarbamate.

In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I or I' described herein, or the embodiments described above, or a pharmaceutically

acceptable salt, ester, or prodrug thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

According to another embodiment, the pharmaceutical compositions of the present invention may further contain one or more other anti-HCV agents. Examples
5 of anti-HCV agents include, but are not limited to, α -interferon; β -interferon; pegylated interferon- α ; pegylated interferon-lambda; ribavirin; viramidine; R-5158; nitazoxanide; amantadine; Debio-025, NIM-811; HCV polymerase inhibitors such as R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281,
10 VBY708, ANA598, GL59728 or GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; HCV entry, helicase or internal ribosome entry site inhibitors; or other HCV replication inhibitors such as GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. For further details see S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, **1**,
15 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); and US2002/0037998 (2002).

According to an additional embodiment, the pharmaceutical compositions of the present invention may further contain another HCV protease inhibitor, such as telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-
20 500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136, or IDX316.

In other embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition further comprising pegylated interferon, another anti-viral, anti-bacterial, anti-fungal or anti-cancer agent, or an immune modulator, and/or further comprising a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt
25 thereof. In certain embodiments, the cytochrome P450 monooxygenase inhibitor is ritonavir.

In another aspect, the invention provides for the use of a compound of the invention to manufacture an agent for preventing or treating viral infection. In another aspect, the invention provides for the use of a compound of the invention to
30 manufacture an agent for preventing or treating hepatitis C infection. The present invention also contemplates the use of a solvate (e.g., hydrate) of a compound of the invention to manufacture pharmaceutical compositions for preventing or treating hepatitis C infection. As used herein, "solvate" refers to the physical association of a

compound of the invention with one or more solvent molecule, whether organic or inorganic. This physical association often includes hydrogen bonding. In certain instances, the solvate is capable of isolation, for example, when one or more solvate molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid.

5 In another embodiment, the compounds or pharmaceutical compositions of the invention are administered with ritonavir, either simultaneously or sequentially. In certain embodiments, a compound or a pharmaceutical composition of the invention is administered in the same composition as ritonavir. In another embodiment, a compound or a pharmaceutical composition thereof of the invention is administered in
10 a different composition than ritonavir.

According to yet another embodiment, the pharmaceutical compositions of the present invention may further comprise inhibitor(s) of other targets in the HCV life cycle, including, but not limited to, helicase, polymerase, metalloprotease, CD81, NS5A, cyclophilin, and internal ribosome entry site (IRES).

15 In one aspect, the invention provides a method of treating a viral infection in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I or I' described herein, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, or a pharmaceutical composition comprising the same.

According to a further embodiment, the present invention includes methods of
20 treating hepatitis C infections in a subject in need of such treatment by administering to said subject an anti-HCV virally effective amount or an inhibitory amount of the compounds or pharmaceutical compositions of the present invention.

According to another embodiment, the present invention includes methods of treating hepatitis C infections in a subject in need of such treatment by administering
25 to said subject a compound or a pharmaceutical composition of the present invention. The methods can further include administration of an additional therapeutic agent, including another antiviral agent or an anti-HCV agent as described hereinabove. The additional agent can be co-administered (such as concurrently administered or sequentially administered) with a compound (a pharmaceutically acceptable salt, ester
30 or prodrug thereof) or a pharmaceutical composition of the present invention. The additional agent(s) and a compound (or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof) of the present invention can be formulated in the same composition, or in different compositions but co-administered concurrently or sequentially. The methods herein can further include the step of identifying that the subject is in need of

treatment for hepatitis C infection. The identification can be by subjective (e.g., health care provider determination) or objective (e.g., diagnostic test) means.

In one aspect, the invention provides a method of inhibiting the replication of hepatitis C virus, the method comprising contacting a hepatitis C virus with an
5 effective amount of a compound or pharmaceutical composition of the invention.

In another embodiment, the invention provides a method as described above, further comprising administering an additional anti-hepatitis C virus agent. Examples of anti-hepatitis C virus agents include, but are not limited to, α -interferon; β -interferon; pegylated interferon- α ; pegylated interferon-lambda; ribavirin; viramidine;
10 R-5158; nitazoxanide; amantadine; Debio-025, NIM-811; HCV polymerase inhibitors such as R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 or GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; HCV entry, helicase or internal ribosome entry site inhibitors; or other HCV
15 replication inhibitors such as GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. For further details see S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); and US2002/0037998 (2002). Preferably,
20 a compound or a pharmaceutical composition of the present invention is co-administered with, or used in combination with, pegylated interferon (e.g., pegylated interferon alpha-2a or 2b) and ribavirin. Ritonavir or another cytochrome P450 monooxygenase inhibitor can also be used to enhance the pharmacokinetics of the compound of the present invention. The patient being treated is preferably infected
25 with HCV genotype-1 (e.g., genotype 1a or 1b). Patients infected with other HCV genotypes, such as genotypes 2, 3, 4, 5 or 6, can also be treated with a compound or a pharmaceutical composition of the present invention.

In another embodiment, the invention provides a method as described above, further comprising administering another HCV protease inhibitor, an HCV
30 polymerase inhibitor, an HCV helicase inhibitor, or an internal ribosome entry site (IRES)inhibitor, such as telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, pegylated interferon, another anti-viral, anti-bacterial, anti-fungal or anti-cancer

agent, or an immune modulator, and/or further comprising a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, the cytochrome P450 monooxygenase inhibitor is ritonavir.

An additional embodiment of the present invention includes methods of treating biological samples by contacting the biological samples with the compounds of the present invention.

Yet another aspect of the present invention is a process of making any of the compounds delineated herein employing any of the synthetic means delineated herein.

Definitions

Listed below are definitions of various terms used to describe this invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout this specification and claims, unless otherwise limited in specific instances, either individually or as part of a larger group. The number of carbon atoms in a hydrocarbyl substituent can be indicated by the prefix "C_x-C_y," where x is the minimum and y is the maximum number of carbon atoms in the substituent.

The prefix "halo" indicates that the substituent to which the prefix is attached is substituted with one or more independently selected halogen radicals. For example, "haloalkyl" means an alkyl substituent wherein at least one hydrogen radical is replaced with a halogen radical.

If a linking element in a depicted structure is "absent", then the left element in the depicted structure is directly linked to the right element in the depicted structure. For example, if a chemical structure is depicted as X-L-Y wherein L is absent, then the chemical structure is X-Y.

The term "alkyl" as used herein, refers to a saturated, straight- or branched-chain hydrocarbon radical typically containing from 1 to 20 carbon atoms. For example, "C₁-C₆ alkyl" or "C₁-C₈ alkyl" contains from one to six, or from one to eight, carbon atoms, respectively. Examples of alkyl radicals include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl, heptyl, octyl radicals and the like.

The term "alkenyl" as used herein, denotes a straight- or branched-chain hydrocarbon radical containing one or more double bonds and typically from 2 to 20 carbon atoms. For example, "C₂-C₆ alkenyl" or "C₂-C₈ alkenyl" contains from two to six, or from two to eight carbon atoms, respectively. Alkenyl groups include, but are

not limited to, for example, ethenyl, propenyl, butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl and the like.

The term "alkynyl" as used herein, denotes a straight- or branched-chain hydrocarbon radical containing one or more triple bonds and typically from 2 to 20 carbon atoms. For example, "C₂-C₆ alkynyl" or "C₂-C₈ alkynyl" contains from two to six, or from two to eight, carbon atoms, respectively. Representative alkynyl groups include, but are not limited to, for example, ethynyl, 1-propynyl, 1-butyne, heptynyl, octynyl and the like.

The term "alkylene" refers to a divalent group derived from a straight or branched saturated hydrocarbyl chain typically containing from 1 to 20 carbon atoms, more typically from 1 to 8 carbon atoms, and even more typically from 1 to 6 carbon atoms. Representative examples of alkylene include, but are not limited to, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, and -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

The term "alkenylene" refers to a divalent unsaturated hydrocarbyl group which may be linear or branched and which has at least one carbon-carbon double bond. An alkenylene group typically contains 2 to 20 carbon atoms, more typically from 2 to 8 carbon atoms, and even more typically from 2 to 6 carbon atoms. Non-limiting examples of alkenylene groups include -C(H)=C(H)-, -C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH(CH₃)-, and -CH₂-C(H)=C(H)-CH(CH₂CH₃)-.

The term "alkynylene" refers to a divalent unsaturated hydrocarbon group which may be linear or branched and which has at least one carbon-carbon triple bond. Representative alkynylene groups include, by way of example, -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, and -CH₂-C≡C-CH(CH₂CH₃)-.

The term "cycloalkyl" denotes a monovalent group derived from a monocyclic or polycyclic saturated carbocyclic ring compound. Examples of cycloalkyl include, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicyclo [2.2.1] heptyl, and bicyclo [2.2.2] octyl and the like.

The terms "carbocycle" or "carbocyclic" or "carbocyclyl" refer to a saturated (e.g., "cycloalkyl"), partially saturated (e.g., "cycloalkenyl" or "cycloalkynyl") or completely unsaturated (e.g., "aryl") ring system containing zero heteroatom ring atom and typically from 3 to 18 carbon ring atoms. A carbocyclyl may be, without limitation, a single ring, or two or more fused rings, or bridged or spiro rings. A

carbocyclyl may contain, for example, from 3 to 14 ring members (i.e., C₃-C₁₄carbocyclyl, such as C₃-C₁₄cycloalkyl), from 3 to 10 ring members (i.e., C₃-C₁₀carbocyclyl, such as C₃-C₁₀cycloalkyl), from 3 to 8 ring members (i.e., C₃-C₈carbocyclyl, such as C₃-C₈cycloalkyl), or from 3 to 6 ring members (i.e., C₃-C₆carbocyclyl, such as C₃-C₆cycloalkyl). A substituted carbocyclyl may have either cis or trans geometry. Representative examples of carbocyclyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexadienyl, adamantyl, decahydro-naphthalenyl, octahydro-indenyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, fluorenyl, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl, indenyl, isoindenyl, bicyclodecanyl, anthracenyl, phenanthrene, benzonaphthenyl (also known as "phenalenyl"), decalanyl, and norpinanyl and the like. A carbocyclyl group can be attached to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom of the group.

The term "aryl" refers to an aromatic carbocyclyl containing from 6 to 14 carbon ring atoms. Non-limiting examples of aryls include phenyl, naphthalenyl, anthracenyl, and indenyl and the like. An aryl group can be connected to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom of the group.

The term "aralkyl" or "arylalkyl" refers to an alkyl residue attached to an aryl ring. Examples of aralkyl include, but are not limited to, benzyl, phenethyl and the like.

The term "heteroaryl" means an aromatic heterocyclyl typically containing from 5 to 18 ring atoms. A heteroaryl may be a single ring, or two or more fused rings. Non-limiting examples of five-membered heteroaryls include imidazolyl; furanyl; thiophenyl (or thienyl or thiofuranyl); pyrazolyl; oxazolyl; isoxazolyl; thiazolyl; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, and 1,3,4-oxadiazolyl; and isothiazolyl. Non-limiting examples of six-membered heteroaryls include pyridinyl; pyrazinyl; pyrimidinyl; pyridazinyl; and 1,3,5-, 1,2,4-, and 1,2,3-triazinyl. Non-limiting examples of 6/5-membered fused ring heteroaryls include benzothiofuranyl, isobenzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, and anthranilyl. Non-limiting examples of 6/6-membered fused ring heteroaryls include quinolinyl; isoquinolinyl; and benzoxazinyl (including cinnolinyl and quinazolinyl).

The term "heteroaralkyl" or "heteroarylalkyl" refers to an alkyl residue attached to a heteroaryl ring. Examples include, but are not limited to, pyridinylmethyl, pyrimidinylethyl and the like.

The term "heterocycloalkyl" refers to a non-aromatic 3-, 4-, 5-, 6- or 7-membered ring or a bi- or tri-cyclic group fused system, where (i) each ring contains between one and three heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen, (ii) each 5-membered ring has 0 to 1 double bonds and each 6-membered ring has 0 to 2 double bonds, (iii) the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, (iv) the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, and (iv) any of the above rings may be fused to a benzene ring. Representative heterocycloalkyl groups include, but are not limited to, [1,3]dioxolane, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, and tetrahydrofuryl and the like.

The terms "heterocyclic" or "heterocyclo" or "heterocyclyl" refer to a saturated (e.g., "heterocycloalkyl"), partially unsaturated (e.g., "heterocycloalkenyl" or "heterocycloalkynyl") or completely unsaturated (e.g., "heteroaryl") ring system typically containing from 3 to 18 ring atoms, where at least one of the ring atoms is a heteroatom (i.e., nitrogen, oxygen or sulfur), with the remaining ring atoms being independently selected from the group consisting of carbon, nitrogen, oxygen and sulfur. A heterocyclyl group can be linked to the parent molecular moiety via any substitutable carbon or nitrogen atom in the group, provided that a stable molecule results. A heterocyclyl may be, without limitation, a single ring, which typically contains from 3 to 14 ring atoms, from 3 to 8 ring atoms, from 3 to 6 ring atoms, or from 5 to 6 ring atoms. Non-limiting examples of single-ring heterocyclyls include furanyl, dihydrofuranyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, dithiolyl, oxathiolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiodiazolyl, oxathiazolyl, oxadiazolyl, pyranlyl, dihydropyranlyl, pyridinyl, piperidinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, triazinyl, isoxazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, oxathiazinyl, oxadiazinyl, morpholinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, or diazepinyl. A heterocyclyl may also include, without limitation, two or more rings fused together, such as, for example, naphthyridinyl, thiazolpyrimidinyl, thienopyrimidinyl, pyrimidopyrimidinyl, or pyridopyrimidinyl. A heterocyclyl may comprise one or more sulfur atoms as ring members; and in some cases, the sulfur atom(s) is oxidized to SO or SO₂. The nitrogen heteroatom(s) in a heterocyclyl may or may not be quaternized, and may or

may not be oxidized to N-oxide. In addition, the nitrogen heteroatom(s) may or may not be N-protected.

The terms "optionally substituted", "optionally substituted alkyl", "optionally substituted alkenyl", "optionally substituted alkynyl",

- 5 "optionally substituted carbocyclic", "optionally substituted aryl", "optionally substituted heteroaryl", "optionally substituted heterocyclic", and any other optionally substituted group as used herein, refer to groups that are substituted or unsubstituted by independent replacement of one, two, or three or more of the hydrogen atoms thereon with substituents including, but not limited to:

- 10 -F, -Cl, -Br, -I,
-OH, protected hydroxy, alkoxy, oxo, thiooxo,
-NO₂, -CN, CF₃, N₃,
-NH₂, protected amino, -NH alkyl, -NH alkenyl, -NH alkynyl, -NH
cycloalkyl, -NH -aryl, -NH -heteroaryl, -NH -heterocyclic, -dialkylamino, -
15 diarylamino, -diheteroarylamino,
-O- alkyl, -O- alkenyl, -O- alkynyl, -O- cycloalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-
heterocyclic,
-C(O)- alkyl, -C(O)- alkenyl, -C(O)- alkynyl, -C(O)- cycloalkyl, -C(O)-aryl, -
C(O)-heteroaryl, -C(O)-heterocycloalkyl,
20 -CONH₂, -CONH- alkyl, -CONH- alkenyl, -CONH- alkynyl, -CONH-
cycloalkyl, -CONH-aryl, -CONH-heteroaryl, -CONH-heterocycloalkyl,
-OCO₂- alkyl, -OCO₂- alkenyl, -OCO₂- alkynyl, -OCO₂- cycloalkyl, -OCO₂-
aryl, -OCO₂-heteroaryl, -OCO₂-heterocycloalkyl, -OCONH₂, -OCONH- alkyl, -
OCONH- alkenyl, -OCONH- alkynyl, -OCONH- cycloalkyl, -OCONH- aryl, -
25 OCONH- heteroaryl, -OCONH- heterocycloalkyl,
-NHC(O)- alkyl, -NHC(O)- alkenyl, -NHC(O)- alkynyl, -NHC(O)-
cycloalkyl, -NHC(O)-aryl, -NHC(O)-heteroaryl, -NHC(O)-heterocycloalkyl, -
NHCO₂- alkyl, -NHCO₂- alkenyl, -NHCO₂- alkynyl, -NHCO₂- cycloalkyl, -NHCO₂-
aryl, -NHCO₂- heteroaryl, -NHCO₂- heterocycloalkyl, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-
30 alkyl, -NHC(O)NH- alkenyl, -NHC(O)NH- alkenyl, -NHC(O)NH- cycloalkyl, -
NHC(O)NH-aryl, -NHC(O)NH-heteroaryl, -NHC(O)NH-heterocycloalkyl,
NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alkyl, -NHC(S)NH- alkenyl, -NHC(S)NH- alkynyl, -
NHC(S)NH- cycloalkyl, -NHC(S)NH-aryl, -NHC(S)NH-heteroaryl, -NHC(S)NH-
heterocycloalkyl, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alkyl, -NHC(NH)NH- alkenyl, -

NHC(NH)NH- alkenyl, -NHC(NH)NH- cycloalkyl, -NHC(NH)NH-aryl, -
NHC(NH)NH-heteroaryl, -NHC(NH)NH-heterocycloalkyl, -NHC(NH)- alkyl, -
NHC(NH)- alkenyl, -NHC(NH)- alkenyl, -NHC(NH)- cycloalkyl, -NHC(NH)-aryl, -
NHC(NH)-heteroaryl, -NHC(NH)-heterocycloalkyl,

5 -C(NH)NH- alkyl, -C(NH)NH- alkenyl, -C(NH)NH- alkynyl, -C(NH)NH-
cycloalkyl, -C(NH)NH-aryl, -C(NH)NH-heteroaryl, -C(NH)NH-heterocycloalkyl,
-S(O)- alkyl, - S(O)- alkenyl, - S(O)- alkynyl, - S(O)- cycloalkyl, - S(O)-aryl, -
S(O)-heteroaryl, - S(O)-heterocycloalkyl -SO₂NH₂, -SO₂NH- alkyl, -SO₂NH- alkenyl,
-SO₂NH- alkynyl, -SO₂NH- cycloalkyl, -SO₂NH- aryl, -SO₂NH- heteroaryl, -SO₂NH-
10 heterocycloalkyl,

-NHSO₂- alkyl, -NHSO₂- alkenyl, - NHSO₂- alkynyl, -NHSO₂- cycloalkyl, -
NHSO₂-aryl, -NHSO₂-heteroaryl, -NHSO₂-heterocycloalkyl,

-CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -alkyl, -alkenyl, -alkynyl, -aryl, -arylalkyl, -
heteroaryl, -heteroarylalkyl, -heterocycloalkyl, -cycloalkyl, -carbocyclic, -

15 heterocyclic, polyalkoxyalkyl, polyalkoxy, -methoxymethoxy, -methoxyethoxy, -SH,
-S- alkyl, -S- alkenyl, -S- alkynyl, -S- cycloalkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-
heterocycloalkyl, or methylthiomethyl.

It is understood that the aryls, heteroaryls, carbocyclics, heterocyclics, alkyls,
and the like can be further substituted.

20 The terms "halo" and "halogen," as used herein, refer to an atom selected from
fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "subject" as used herein refers to a mammal. A subject therefore
refers to, for example, dogs, cats, horses, cows, pigs, guinea pigs, and the like.

Preferably the subject is a human. When the subject is a human, the subject may be
25 either a patient or a healthy human.

The term "hydroxy activating group", as used herein, refers to a labile
chemical moiety which is known in the art to activate a hydroxy group so that it will
depart during synthetic procedures such as in a substitution or elimination reactions.
Examples of hydroxy activating group include, but not limited to, mesylate, tosylate,
30 triflate, p-nitrobenzoate, phosphonate and the like.

The term "leaving group," or "LG", as used herein, refers to any group that
leaves in the course of a chemical reaction involving the group and includes but is
not limited to halogen, brosylate, mesylate, tosylate, triflate, p-nitrobenzoate,
phosphonate groups, for example.

The term "protected hydroxy," as used herein, refers to a hydroxy group protected with a hydroxy protecting group, as defined above, including benzoyl, acetyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, methoxymethyl groups, for example.

The term "hydroxy protecting group," as used herein, refers to a labile chemical moiety which is known in the art to protect a hydroxy group against undesired reactions during synthetic procedures. After said synthetic procedure(s) the hydroxy protecting group as described herein may be selectively removed. Hydroxy protecting groups as known in the art are described generally in T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Examples of hydroxy protecting groups include benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, methoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, acetyl, formyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, methoxyacetyl, phenoxyacetyl, benzoyl, methyl, t-butyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-trimethylsilyl ethyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 3-methyl-3-butenyl, allyl, benzyl, para-methoxybenzyldiphenylmethyl, triphenylmethyl(trityl), tetrahydrofuryl, methoxymethyl, methylthiomethyl, benzyloxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, methanesulfonyl, para-toluenesulfonyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, and the like. Preferred hydroxy protecting groups for the present invention are acetyl (Ac or $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), benzoyl (Bz or $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), and trimethylsilyl (TMS or $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

The term "amino protecting group," as used herein, refers to a labile chemical moiety which is known in the art to protect an amino group against undesired reactions during synthetic procedures. After said synthetic procedure(s) the amino protecting group as described herein may be selectively removed. Amino protecting groups as known in the art are described generally in T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Examples of amino protecting groups include, but are not limited to, t-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like.

The term "protected amino," as used herein, refers to an amino group protected with an amino protecting group as defined above.

The term "alkylamino" refers to a group having the structure $-N(R_aR_b)$, where R_a and R_b are independent H or alkyl.

The term "acyl" includes residues derived from acids, including but not limited to carboxylic acids, carbamic acids, carbonic acids, sulfonic acids, and
5 phosphorous acids. Examples include aliphatic carbonyls, aromatic carbonyls, aliphatic sulfonyls, aromatic sulfinyls, aliphatic sulfinyls, aromatic phosphates and aliphatic phosphates. Examples of aliphatic carbonyls include, but are not limited to, acetyl, propionyl, 2-fluoroacetyl, butyryl, 2-hydroxy acetyl, and the like.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to those
10 salts of the compounds formed by the process of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. For example, S. M.
15 Berge, *et al.* describes pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). The salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds of the invention, or separately by reacting the free base function with a suitable organic acid. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, nontoxic acid addition salts, or salts of an amino
20 group formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid and perchloric acid or with organic acids such as acetic acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid or malonic acid or by using other methods used in the art such as ion exchange. Other pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, adipate, alginate, ascorbate, aspartate,
25 benzenesulfonate, benzoate, bisulfate, borate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptonate, glycerophosphate, gluconate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydroiodide, 2-hydroxy-ethanesulfonate, lactobionate, lactate, laurate, lauryl sulfate, malate, maleate, malonate,
30 methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, stearate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, *p*-toluenesulfonate, undecanoate, valerate salts, and the like. Representative alkali or alkaline earth metal salts include sodium, lithium, potassium, calcium, or magnesium

salts, and the like. Further pharmaceutically acceptable salts include, when appropriate, nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations formed using counterions such as halide, hydroxide, carboxylate, sulfate, phosphate, nitrate, alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, sulfonate and aryl sulfonate.

5 As used herein, the term "pharmaceutically acceptable ester" refers to esters of the compounds formed by the process of the present invention which hydrolyze *in vivo* and include those that break down readily in the human body to leave the parent compound or a salt thereof. Suitable ester groups include, for example, those derived from pharmaceutically acceptable aliphatic carboxylic acids, particularly alkanolic,
10 alkenolic, cycloalkanoic and alkanedioic acids, in which each alkyl or alkenyl moiety advantageously has not more than 6 carbon atoms. Examples of particular esters include, but are not limited to, formates, acetates, propionates, butyrates, acrylates and ethylsuccinates.

The term "pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein refers to
15 those prodrugs of the compounds formed by the process of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals with undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of
20 the compounds of the present invention. "Prodrug", as used herein means a compound which is convertible *in vivo* by metabolic means (e.g. by hydrolysis) to afford any compound delineated by the formulae of the instant invention. Various forms of prodrugs are known in the art, for example, as discussed in Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4,
25 Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); and Bernard
30 Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing, and methods of treating viral infections through administering, pharmaceutically acceptable prodrugs of compounds of the invention. For example, compounds of the

invention having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues is covalently joined through an amide or ester bond to a free amino, hydroxy or carboxylic acid group of compounds of the invention. The amino acid residues include but are not limited to the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also includes 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Additional types of prodrugs are also encompassed. For instance, free carboxyl groups can be derivatized as amides or alkyl esters. Free hydroxy groups may be derivatized using groups including but not limited to hemisuccinates, phosphate esters, dimethylaminoacetates, and phosphoryloxymethyloxy carbonyls, as outlined in Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1-15. Carbamate prodrugs of hydroxy and amino groups are also included, as are carbonate prodrugs, sulfonate esters and sulfate esters of hydroxy groups. Derivatization of hydroxy groups as (acyloxy)methyl and (acyloxy)ethyl ethers wherein the acyl group may be an alkyl ester, optionally substituted with groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities, or where the acyl group is an amino acid ester as described above, are also encompassed. Prodrugs of this type are described in J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Free amines can also be derivatized as amides, sulfonamides or phosphoramidates. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities

Combinations of substituents and variables envisioned by this invention are only those that result in the formation of stable compounds. The term "stable", as used herein, refers to compounds which possess stability sufficient to allow manufacture and which maintains the integrity of the compound for a sufficient period of time to be useful for the purposes detailed herein (e.g., therapeutic or prophylactic administration to a subject).

Pharmaceutical Compositions

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a therapeutically effective amount of a compound of the present invention formulated together with one or more pharmaceutically acceptable carriers. As used herein, the

term "pharmaceutically acceptable carrier" means a non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type.

The pharmaceutical compositions of this invention can be administered to humans and other animals orally, rectally, parenterally, intracisternally, intravaginally, 5 intraperitoneally, topically (as by powders, ointments, or drops), buccally, or as an oral or nasal spray.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents 10 commonly used in the art such as, for example, water, alcohol or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, polysorbate, dimethylformamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), mono- or di-glycerides, 15 glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, antioxidants, sweetening, flavoring, and perfuming agents. The liquid dosage form can also be encapsulated in a gelatin capsule, wherein a compound of the present 20 invention can be dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier containing, for example, one or more solubilizing agents (e.g., polysorbate 80 and mono and diglycerides), and other suitable excipients (e.g., an antioxidants such as ascorbyl palmitate, or a sweetening or flavoring agent).

Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous 25 suspensions may be formulated according to the known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution, suspension or emulsion in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, 30 U.S.P. and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid are used in the preparation of injectables.

In order to prolong the effect of a drug, it is often desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This may be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle. Immediate release forms are also contemplated by the present invention.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ambient temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

The active compounds can also be in micro-encapsulated form with one or more excipients as noted above

The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings, release controlling coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. In such solid dosage forms the active compound may be admixed with at least one inert diluent such as sucrose, lactose or starch. Such dosage forms may also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., tableting lubricants and other tableting aids such as magnesium stearate and microcrystalline cellulose. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents.

Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of this invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. The active component is admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic formulation, ear drops, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

The ointments, pastes, creams and gels may contain, in addition to an active compound of this invention, excipients such as animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof.

5 Powders and sprays can contain, in addition to the compounds of this invention, excipients such as lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants such as chlorofluorohydrocarbons.

Transdermal patches have the added advantage of providing controlled
10 delivery of a compound to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispensing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across the skin. The rate can be controlled by either providing a rate controlling membrane or by dispersing the compound in a polymer matrix or gel.

15 According to the methods of treatment of the present invention, viral infections are treated or prevented in a subject, such as a human or another animal, by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of the invention (or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof), in such amounts and for such time as is necessary to achieve the desired result. The term
20 "therapeutically effective amount" of a compound of the invention, as used herein, means a sufficient amount of the compound so as to decrease the viral load in a subject and/or decrease the subject's HCV symptoms. As is well understood in the medical arts a therapeutically effective amount of a compound of this invention will be at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment.

25

Antiviral Activity

An inhibitory amount or dose of the compounds of the present invention may range from about 0.1 mg/Kg to about 500 mg/Kg, alternatively from about 1 to about 50 mg/Kg. Inhibitory amounts or doses will also vary depending on route of
30 administration, as well as the possibility of co-usage with other agents.

According to the methods of treatment of the present invention, viral infections are treated or prevented in a subject such as a human or lower mammal by administering to the subject an anti-hepatitis C virally effective amount or an inhibitory amount of a compound of the present invention, in such amounts and for

such time as is necessary to achieve the desired result. An additional method of the present invention is the treatment of biological samples with an inhibitory amount of a compound of composition of the present invention in such amounts and for such time as is necessary to achieve the desired result.

5 The term "anti-hepatitis C virally effective amount" of a compound of the invention, as used herein, means a sufficient amount of the compound so as to decrease the viral load in a biological sample or in a subject. As well understood in the medical arts, an anti-hepatitis C virally effective amount of a compound of this invention will be at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical
10 treatment.

 The term "inhibitory amount" of a compound of the present invention means a sufficient amount to decrease the hepatitis C viral load in a biological sample or a subject. It is understood that when said inhibitory amount of a compound of the present invention is administered to a subject it will be at a reasonable benefit/risk
15 ratio applicable to any medical treatment as determined by a physician. The term "biological sample(s)," as used herein, means a substance of biological origin intended for administration to a subject. Examples of biological samples include, but are not limited to, blood and components thereof such as plasma, platelets, subpopulations of blood cells and the like; organs such as kidney, liver, heart, lung,
20 and the like; sperm and ova; bone marrow and components thereof; or stem cells. Thus, another embodiment of the present invention is a method of treating a biological sample by contacting said biological sample with an inhibitory amount of a compound or pharmaceutical composition of the present invention.

 Upon improvement of a subject's condition, a maintenance dose of a
25 compound, composition or combination of this invention may be administered, if necessary. Subsequently, the dosage or frequency of administration, or both, may be reduced, as a function of the symptoms, to a level at which the improved condition is retained when the symptoms have been alleviated to the desired level, treatment should cease. The subject may, however, require intermittent treatment on a long-
30 term basis upon any recurrence of disease symptoms.

 It will be understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions of the present invention will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific inhibitory dose for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being

treated and the severity of the disorder; the activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs
5 used in combination or coincidental with the specific compound employed; and like factors well known in the medical arts.

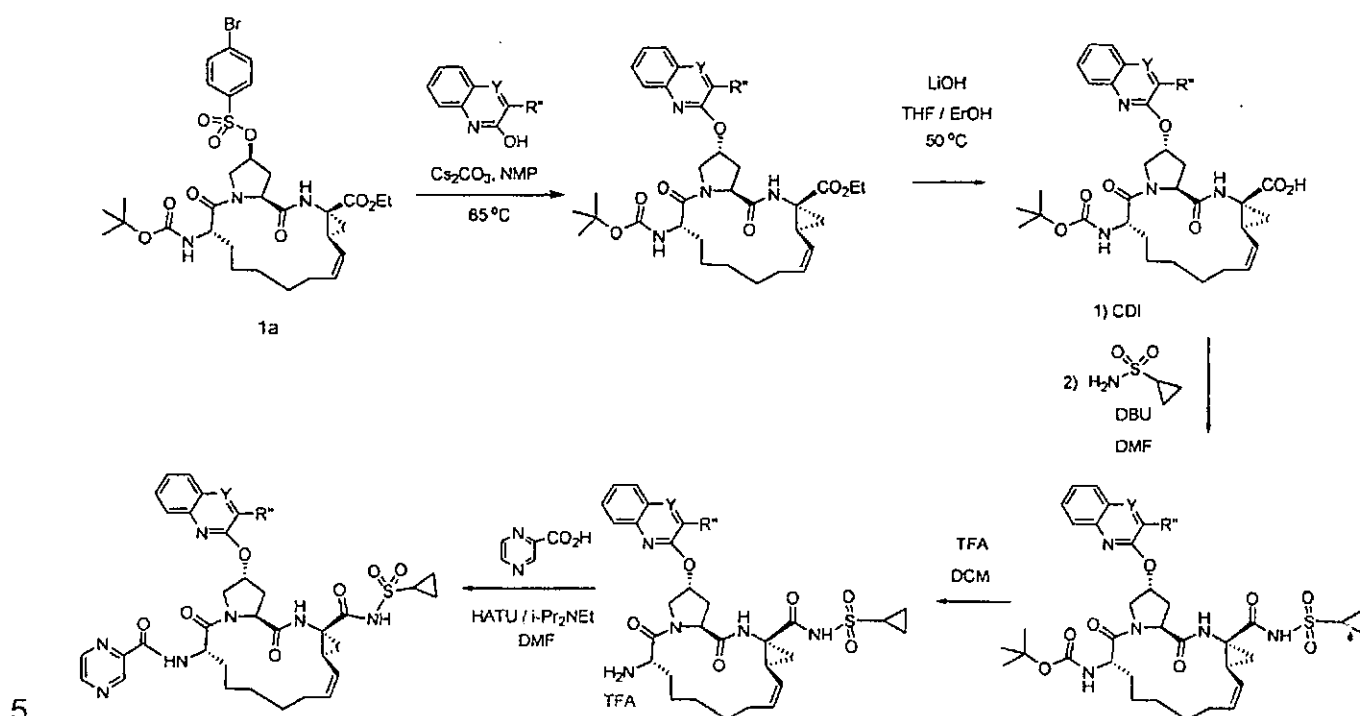
The total daily inhibitory dose of the compounds of this invention administered to a subject in single or in divided doses can be in amounts, for example, from 0.01 to 50 mg/kg body weight or more usually from 0.1 to 25 mg/kg body
10 weight. Single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. In one embodiment, treatment regimens according to the present invention comprise administration to a patient in need of such treatment from about 10 mg to about 1000 mg of the compound(s) of this invention per day in single or multiple doses. In another embodiment, the treatment regimen comprises
15 administration to a patient in need of such treatment from about 25 mg to about 6000 mg of a compound(s) of this invention per day in single or multiple doses, either with or without a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor such as ritonavir. The suitable daily dose for the co-administered cytochrome P450 monooxygenase inhibitor (e.g., ritonavir) can range, without limitation, from 10 to 200 mg.
20 Preferably, a compound(s) of the present invention, or a combination of a compound(s) of the invention and ritonavir, is administered once daily or twice daily to achieve the desired daily dose amount. For instance, when used without ritonavir, a compound of the present invention can be administered to a patient twice a day with a total daily dose of 4000, 4200, 4400, 4600, 4800 or 5000 mg. For another instance,
25 when used in combination with ritonavir, a compound of the present invention can be administered to a patient once or twice a day with a total daily dose of 200, 400, 600 or 800 mg, where the amount of ritonavir can be 25, 50 or 100 mg per administration.

Synthetic Methods

30 The compounds and processes of the present invention will be better understood in connection with the following synthetic schemes that illustrate the methods by which the compounds of the invention may be prepared.

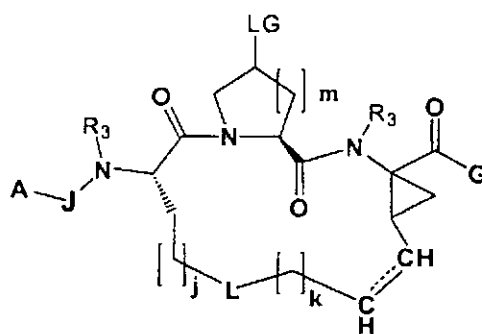
Definitions of variables in the structures in the schemes herein are commensurate with those of corresponding positions in the formulae delineated herein.

Scheme 1



Scheme 1 describes the synthesis of various compounds of the invention. The starting material was displaced at the leaving groups by reaction with a nucleophile to provide a nucleophile substituted macrocycle. Base hydrolysis of the ester to the acid was followed by coupling of a sulfonamide derivative. The protected nitrogen was then deprotected and substituted with another group.

In one aspect, the invention provides a method of producing a compound of formula I, comprising the step of reacting a compound of formula II:



(II);

wherein,

J is absent, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, or -N(R₃)-;

5 A is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclic, or optionally substituted carbocyclic;

10 G is -E-R₅;

wherein E is absent; optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; or -O-, -S-, -N(R₃)-, -N(R₃)S(O_p)-, -N(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)S(O_p)-, -OS(O_p)-, -C(O)S(O_p)-, or -C(O)N(R₃)S(O_p)-;

15 p is 0, 1, or 2;

R₅ is H; optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted carbocyclic, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

20

Each R₃ and R₄ is independently selected at each occurrence from the following: optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or hydrogen;

25

L is absent or is selected from optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene or optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

j = 0, 1, 2, 3, or 4;

30

k = 0, 1, 2, or 3;

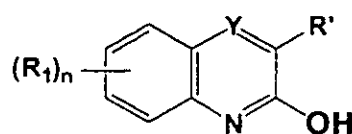
m = 0, 1, or 2;

n is 0, 1, 2, 3, or 4; and

----- denotes a carbon-carbon single or double bond; and

LG is a leaving group;

with a compound of formula III:



(III);

wherein:

Each R_1 is independently selected from

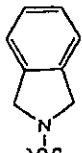
- 5 (i) halogen, hydroxy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O)₂-R₄, -N(R₃)(SO₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, or -N(R₃)C(O)R₄;
- (ii) optionally substituted aryl;
- (iii) optionally substituted heteroaryl;
- 10 (iv) optionally substituted heterocyclic;
- (v) optionally substituted carbocyclic; or
- (vi) optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or

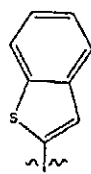
optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

- 15 R_3 and R_4 are each independently selected at each occurrence from the following: optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or hydrogen;

- 20 Y is N or C(R'');

wherein if Y is N, then R' is optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted aryl or optionally substituted

carbocyclic, and comprises two or more fused rings, and wherein R' is not  or



- 25 ; further provided that said compound is not tert-butyl

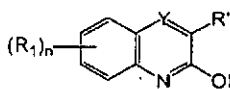
(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;

- 5 wherein if Y is $-C(R'')-$, then R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an aryl or heteroaryl ring, each said ring is optionally substituted;

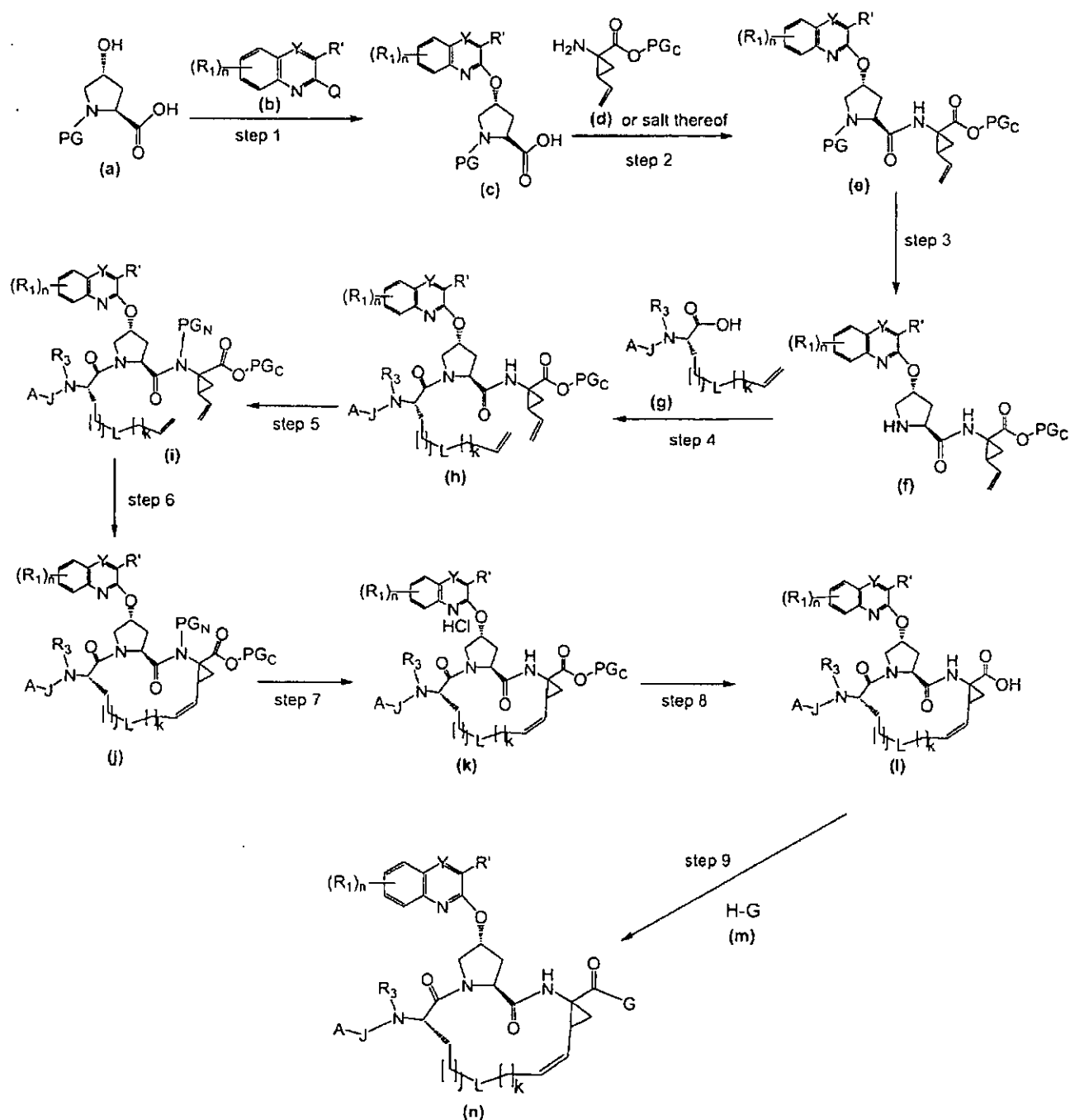
wherein A, R₁, R' and/or R'' can be taken together to form a ring;
to thereby produce a compound of formula I or I'.

- 10 A compound of formula I can also be prepared according to the process depicted in Scheme 2, wherein A, J, L, G, Y, R', R₁, R₃, n, m, j, and k are defined

hereinabove, and $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \cdots \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$ is $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$, and wherein Q is halogen or a leaving group, PG and PG_N are each independently an amino protecting group, and PG_C is a carboxylic acid protecting group. Compound (b) can be prepared by reacting

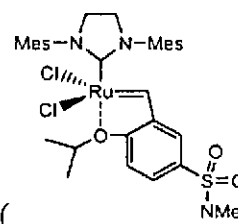
- 15  with a halogenation agent such as POCl₃. Non-limiting examples of amino protecting group include C₁-C₆alkoxycarbonyl (e.g., tert-butoxycarbonyl or Boc), carboxybenzyl, p-methoxybenzyl carbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, benzyl, p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, p-methoxyphenyl, benzoyl, or tosyl or other suitable sulfonamides. Non-limiting examples of carboxylic acid protecting group include C₁-C₆alkyl (e.g., tert-butyl, methyl or ethyl), benzyl, or silyl, all of which protect carboxylic acid moieties in the form of esters.
- 20

Scheme 2

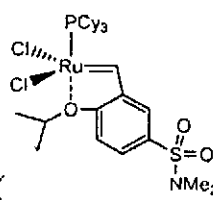


In step 1, compound (a) reacts with compound (b) to form compound (c), where the reaction can be conducted, as a non-limiting example, in the presence of sodium tert-butoxide or potassium tert-butoxide. Preferably, the reaction is conducted
5 in the absence of lanthanum chloride. Also preferably, the yield of this reaction is at least 50%. More preferably, the yield of the reaction is at least 60%, 70%, or 80%. Highly preferably, the yield of the reaction is at least 90% or 95%. Preferred PG is C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl or Boc.

Compound (c) can then be reacted with compound (d), or a salt thereof such as TsOH salt, to form compound (e) (step 2), followed by de-protection of the amino group to create compound (f) or a salt thereof (e.g., HCl salt) (step 3). Preferred PG_C includes, but is not limited to, C₁-C₆alkyl such as ethyl. Compound (f) can then be
 5 reacted with compound (g) to form compound (h) (step 4), which is subsequently amino-protected to form compound (i) (step 5) and then subjected to ring-closing metathesis to form compound (j) (step 6). Preferred PG_N includes, but is not limited to, C₁-C₆alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl or Boc. General processes for ring-closing metathesis (RCM) are well known in the art. Preferred processes involve
 10 the use of transition metal catalysts, such as those described in U.S. Patent No. 6,921,753 and U.S. Patent Application Publication No. 20070043180. Non-limiting



examples of suitable catalysts include Zhan Catalyst-1B (Mes is 2,4,6-trimethylphenyl; also known as Zhan-B) and Zhan Catalyst-1C



(PCy₃, where Cy is cyclohexyl), both of which are commercially available
 15 from Zannan Pharma, Ltd. (Shanghai, China). De-protection of the amino moiety in compound (j) leads to compound (k) (or its free-base) (step 7). In certain cases, compound (h) can directly undergo the ring-closing metathesis reaction to make compound (k) (or its free-base), without the amino protecting and de-protecting steps.

The carboxylic acid moiety in compound (k) can then be deprotected to form
 20 compound (l) (step 8), which reacts with compound (m) to form compound (n) (step 9). G in compound (m) is defined as -E-R₅, wherein E and R₅ are defined hereinabove.

A compound of formula I', as described herein, can be similarly prepared according to Scheme 2.

25 The compounds described herein contain one or more asymmetric centers and thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (R)- or (S)-, or as (D)- or (L)- for

amino acids. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optical isomers may be prepared from their respective optically active precursors by the procedures described above, or by resolving the racemic mixtures. The resolution can be carried out in the presence of a resolving agent, by chromatography or by repeated crystallization or by some combination of these techniques which are known to those skilled in the art. Further details regarding resolutions can be found in Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both E and Z geometric isomers. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included. The configuration of any carbon-carbon double bond appearing herein is selected for convenience only and is not intended to designate a particular configuration unless the text so states; thus a carbon-carbon double bond depicted arbitrarily herein as *trans* may be *cis*, *trans*, or a mixture of the two in any proportion.

The synthesized compounds can be separated from a reaction mixture and further purified by a method such as column chromatography, high pressure liquid chromatography, or recrystallization. As can be appreciated by the skilled artisan, further methods of synthesizing the compounds of the formulae herein will be evident to those of ordinary skill in the art. Additionally, the various synthetic steps may be performed in an alternate sequence or order to give the desired compounds. In addition, the solvents, temperatures, reaction durations, etc. delineated herein are for purposes of illustration only and one of ordinary skill in the art will recognize that variation of the reaction conditions can produce the desired bridged macrocyclic products of the present invention. Synthetic chemistry transformations and protecting group methodologies (protection and deprotection) useful in synthesizing the compounds described herein are known in the art and include, for example, those such as described in R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), and subsequent editions thereof.

The compounds of this invention may be modified by appending various functionalities via any synthetic means delineated herein to enhance selective biological properties. Such modifications are known in the art and include those which increase biological penetration into a given biological system (e.g., blood, lymphatic system, central nervous system), increase oral availability, increase solubility to allow administration by injection, alter metabolism and alter rate of excretion.

The recitation of a listing of chemical groups in any definition of a variable herein includes definitions of that variable as any single group or combination of listed groups. The recitation of an embodiment for a variable herein includes that embodiment as any single embodiment or in combination with any other embodiments or portions thereof.

Examples

The compounds and processes of the present invention will be better understood in connection with the following examples, which are intended as an illustration only and not to limit the scope of the invention. The following examples can be prepared according to either Scheme 1 or Scheme 2 as described above. Various changes and modifications to the disclosed embodiments will be apparent to those skilled in the art and such changes and modifications including, without limitation, those relating to the chemical structures, substituents, derivatives, formulations and/or methods of the invention may be made without departing from the spirit of the invention and the scope of the appended claims.

Example 1. tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate

Example 1a. (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 2-(4-bromophenylsulfonyloxy)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate

A solution of (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate and DABCO in toluene was stirred at room temperature (rt). To this solution was added a solution of 4-bromobenzene-1-sulfonyl chloride in toluene. After the addition was complete the reaction mixture was quenched with 10% aqueous sodium carbonate and the mixture stirred for 15 min. Tetrahydrofuran was added and the mixture was washed with 0.5 M HCl, water, and then saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure and dried to provide the title compound.

Example 1b.

(2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(3-chloroquinoxalin-2-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate (1b)

To a solution of compound 1a (15.0 g, 21.0 mmol) in NMP (55 ml) was added 3-chloroquinoxalin-2-ol (4.56 g, 25.3 mmol) followed by Cs_2CO_3 (17.1 g, 52.6 mmol). The resulting mixture was heated to 70°C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then partitioned between ethyl acetate (300 ml) and 1 N HCl (100 ml). The organic layer was separated, washed with brine (100 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain the crude product as a solid. The solid was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc-hexane gradient) to obtain the title compound as a solid (6.2 g., 45% yield); MS(ESI): $m/z = 656.3$ [M+H]

Example 1c.

(2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-5,16-dioxo-2-(3-phenylquinoxalin-2-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate(1c)

To a microwave vessel was added the product from 1b (700 mg, 1.07 mmole), 2-(tributylstannyl)benzo[d]thiazole (905 mg, 2.13 mmole), palladium-tetrakis(triphenylphosphine) (113 mg, .11 mmole) and dioxane (5 ml.). The vessel
5 was evacuated and nitrogen introduced, which was repeated twice. The mixture was reacted in a microwave reactor at 110 degrees C for 1 hr. The reaction was diluted with MeCN and washed 3 times with hexane. The MeCN layer was evaporated and purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃-EtOAc gradient) to obtain the title compound (692 mg., 86% yield). MS(ESI): m/z = 755.2 [M+H].

10

Example 1d.

(2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylic
15 acid(1d)

To a solution of the product of Example 1c (692 mg, 0.95 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) / ethanol (2.5 ml) / water (2.5 ml.) was added lithium hydroxide monohydrate (154 mg, 3.7 mmole). The resulting mixture was heated to 50°C for one hour and
20 cooled to room temperature. The organic solvents were mostly removed under reduced pressure, EtOAc (100 ml.) was added and then washed with 1 N HCl (30 ml.). The organic layer was separated, washed with brine (20 ml), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to afford 666 mg of product 1d.

25

Example 1f.

To a solution of product of Example 1d (666 mg, 0.92mmol) in 1,2-dichloroethane (9 ml) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (246 mg, 1.52 mmol). The reaction mixture was stirred at 40 degrees C for 2 hours. To the above solution was then added the
30 cyclopropanesulfonamide (184 mg, 1.52 mmol) followed by DBU (0.23ml, 1.52 mmol). The resulting mixture was stirred at 40 degrees C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 ml) and washed with 1 N HCl (20 ml.) then saturated sodium chloride (20 ml). The organic layer was separated, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue

was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃ /EtOAc gradient) to obtain the title compound (322 mg, 38% yield). MS (ESI): m/z = 830.0 [M+H].

5 **Example 2. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

10 **Example 2a.**
(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

15 To a suspension of the product of Example 1 (320 mg, 0.39 mmol) in EtOAc (3 mL) was added a 4 M solution of HCl in dioxane (1.9 mL, 7.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting solid dried under vacuum to provide
20 (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide, Hydrochloric Acid (295 mg, quant. yield).

25 **Example 2b.**
To a solution of Example 2a (28 mg, 0.037 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added isonicotinic acid (5.0 mg, 0.040 mmol), HATU (16.7 mg, 0.044 mmol) and diisopropylethylamine (0.021 mL, 0.12 mmol). The reaction mixture was stirred at 25
30 °C for 2 hrs. and evaporated. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound. MS (ESI): m/z = 835.0 [M+H].

35 **Example 3. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-**

**1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxamide**

Example 3 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of
5 Example 2, replacing isonicotinic acid with 2-fluorobenzoic acid. Purification of the
crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA
provided the title compound.

MS (ESI): m/z = 851.9 [M+H].

10 **Example 4. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-
2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-
15 methylisoxazole-3-carboxamide**

Example 4 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of
Example 2, replacing isonicotinic acid with 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid.
Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with
acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

20 MS (ESI): m/z = 838.9 [M+H].

**Example 5. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-
yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
25 hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxamide**

Example 5 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of
Example 2, replacing isonicotinic acid with 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid.
Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with
30 acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

MS (ESI): m/z = 849.9 [M+H].

**Example 6. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-
2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
35 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-**

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)isoxazole-5-carboxamide

Example 6 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 2, replacing isonicotinic acid with isoxazole-5-carboxylic acid. Purification
5 of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound. MS (ESI): m/z = 824.9 [M+H].

Example 7. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-

10 **1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)thiazole-4-carboxamide**

Example 7 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 2, replacing isonicotinic acid with thiazole-4-carboxylic acid. Purification
15 of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound. MS (ESI): m/z = 840.9 [M+H].

Example 8. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-

20 **dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

Example 8 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 2, replacing isonicotinic acid with 1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid.
25 Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound. MS (ESI): m/z = 838.0 [M+H].

Example 9. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-

30 **1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

Example 9 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 2, replacing isonicotinic acid with pyrimidine-4-carboxylic acid.

Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound. MS (ESI): $m/z = 835.9[M+H]$.

5 **Example 10. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

10 Example 10 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 2, replacing isonicotinic acid with 1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound. MS (ESI): $m/z = 852.0[M+H]$.

15 **Example 11. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

20 Example 11 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 2, replacing isonicotinic acid with 3-fluorobenzoyl chloride. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound. MS (ESI): $m/z = 838.0 [M+H]$.

25 **Example 12. tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate**

30 Example 12a. tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-hydroxy-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

To a solution of tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(9H-fluoren-9-ylideneaminoxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate (20.0 g, 26.8 mmol) in acetic acid (80 ml) stirring at 40 °C was zinc dust (10.52 g, 166 mmol). After the addition was complete the reaction mixture was stirred at 40 °C for 1 hour. The mixture was then cooled to room temperature, diluted with toluene, and filtered through Celite. The mother liquor was washed with water, 1 N HCl, and saturated aqueous sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was then evaporated under reduced pressure to provide the title compound 12a (14.8 g, 97% yield).

Example 12b. tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-chloroquinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

A solution of compound 12a (10.0 g, 17.6 mmol), cesium carbonate (17.2, 52.8 mmol), and 2,3-dichloroquinoxaline (3.50 g, 17.6 mmol) in dimethylformamide (175 ml) was heated to 70°C for 18 hours. An additional portion of 2,3-dichloroquinoxaline (0.70 g, 3.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then partitioned between ethyl acetate (300 ml) and 1 N HCl (100 ml). The organic layer was separated, washed with brine (100 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain the crude product as a solid. The solid was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc-hexane gradient) to obtain the title compound as a solid (4.7 g., 37% yield); MS(ESI): m/z = 731.1 [M+H].

Example 12c.

To a microwave vessel was added the product from 12b (0.40 g 0.547 mmole), benzofuran-2-yltributylstannane (0.245 g., 0.602 mmole), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (50 mg, 0.055 mmol), 1,3,5,7-tetramethyl-

2,4,8-trioxa-6-phenyl-6-phospha-adamantane (32 mg, 0.11 mmol), sodium bicarbonate (46 mg, 0.547 mmol) and dioxane (3 mL). The vessel was evacuated and nitrogen introduced. The mixture was reacted in a microwave reactor at 110 degrees C for 1 hr. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1 N HCl followed by saturated aqueous sodium chloride, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The mixture was filtered through Celite and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile and washed with hexane (five times) and then evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃-EtOAc gradient) to obtain the title compound (386 mg., 87% yield). MS(ESI): m/z = 813.0 [M+H].

Example 13. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide.

Example 13a.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide hydrochloride

The product of Example 12 (0.386 g, 0.475 mmol) was dissolved in a mixture of ethyl acetate (2.4 mL) and 4 N HCl in dioxane (2.4 mL) and stirred at room temperature for one hour. The mixture was then evaporated under reduced pressure to provide the title compound (0.338 mg, 100% yield).

Example 13b.

A mixture of the product of Example 13a (30 mg, 0.040 mmol), 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid (5.1 mg, 0.040 mmol), N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (15.6 mg, 0.12 mmol), and HATU (18.3 mg, 0.048 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was stirred at room temperature for one hour and then evaporated. Purification of the

crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound (14 mg, 42% yield). MS (ESI): $m/z = 822.0$ [M+H].

5 **Example 14. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

10 Example 14 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 13, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.
MS (ESI): $m/z = 833.0$ [M+H].

15 **Example 15. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-**
20 **carboxamide**

Example 15 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 13, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with 1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase
25 chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.
MS (ESI): $m/z = 821.1$ [M+H].

30 **Example 16. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

Example 16 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 13, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

5 MS (ESI): $m/z = 835.0$ [M+H].

Example 17. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
10 hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

Example 17 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 13, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with pyrimidine-4-
15 carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

MS (ESI): $m/z = 818.9$ [M+H].

Example 18. tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
20 hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate

Example 18 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 12, replacing benzofuran-2-yltributylstannane with benzo[b]thiophen-2-yltributylstannane. Purification of the crude material via silica gel chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1:2) provided the title compound.

MS (ESI): $m/z = 829.1$ [M+H].

Example 19. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide

5

Example 19a.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-

10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide hydrochloride

The product of Example 18 (0.296 g, 0.357 mmol) was dissolved in a mixture of ethyl acetate (1.7 mL) and 4 N HCl in dioxane (1.7 mL) and stirred at room temperature for
15 one hour. The mixture was then evaporated under reduced pressure to provide the title compound (0.262 mg, 96% yield).

Example 19b.

A mixture of the product of Example 19a (30 mg, 0.039 mmol), 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid (5.0 mg, 0.039 mmol), N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (15.2
20 mg, 0.118 mmol), and HATU (17.9 mg, 0.047 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was stirred at room temperature for one hour and then evaporated. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound (18 mg, 53% yield). MS (ESI): m/z = 837.9[M+H].

25

Example 20. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide
30

Example 20 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 19, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with 5-methylpyrazine-2-

carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

MS (ESI): m/z = 848.7 [M+H].

5 **Example 21. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

10

Example 21 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 19, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with 1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

15 MS (ESI): m/z = 836.9 [M+H].

Example 22. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

20

Example 22 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 19, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

25

MS (ESI): m/z = 851.0 [M+H].

Example 23. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

30

Example 23 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 19, replacing 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid with pyrimidine-4-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

5 MS (ESI): m/z = 835.1 [M+H].

Example 24. tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-

5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
10 **hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-**
ylcarbamate

Example 24a.

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 2-(4-bromophenylsulfonyloxy)-6-(tert-
15 butoxycarbonylamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxylate

A solution of (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-
20 hydroxy-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxylate (22.1 g, 44.8 mmol) and DABCO (8.5 g, 76.7 mmol) in toluene (88 mL)
was stirred at room temperature. To this solution was added a solution of 4-
bromobenzene-1-sulfonyl chloride 17.2 g, 67.2 mmol) in toluene (44 mL). After the
25 addition was complete the reaction mixture was quenched with 10% aqueous sodium
carbonate (110 mL) and the mixture stirred for 15 min. Tetrahydrofuran (44 mL) was
added and the mixture was washed with 0.5 M HCl, water, and then saturated aqueous
sodium chloride. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate,
filtered, and evaporated under reduced pressure and dried to provide the title
30 compound (27.7 g, 87% yield), which was used without further purification.

Example 24b

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-5,16-dioxo-2-
(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate

To a solution of the compound of Example 24a (11.0 g, 15.4 mmol) in NMP (100 ml) was added phenanthridine-6(5H)-one (3.15 g, 16.2 mmol) followed by Cs_2CO_3 (7.53 g, 23.1 mmol). The resulting mixture was heated to 55°C for four hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then partitioned between ethyl acetate (250 ml) and 5 % aqueous sodium bicarbonate solution (200 ml). The organic layer was separated, washed with 5 % aqueous sodium bicarbonate solution (200 ml) followed by brine (150 ml), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain the crude product as a solid. The solid was then dissolved in methyl t-butyl ether (200 ml), the resulting suspension was stirred at room temperature for 1 hour and filtered. The filtrate contained the desired product was concentrated under reduced pressure to obtain 7.95 g of product 24b as a solid; MS-DCI / NH_3 : 671 (M+H)⁺.

Example 24c

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylic acid (24c)

To a solution of the product of Example 24b (7.8 g, 11.6 mmol) in tetrahydrofuran (40 ml) / ethanol (40 ml) was added an aqueous lithium hydroxide solution (0.84 g of lithium hydroxide in 40 ml of H_2O). The resulting mixture was heated to 50°C for two hours and cooled to room temperature. The organic solvents were mostly removed under reduced pressure, and the resulting residue was acidified with 10 % citric acid aqueous solution and extracted with ethyl acetate (200 ml). The organic layer was separated, washed with brine (200 ml), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow solid, which was further dried in a vacuum oven at 45°C for 18 h to afford 7.5 g of product 24c as a light yellow solid; MS-DCI / NH_3 : 643 (M+H)⁺.

Example 24d.

tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-
5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate

- 5 To a solution of product of Example 24c (7.46 g, 11.6 mmol) in DMF (80 ml) was
added 1,1'-carbonyldiimidazole (5.64 g, 34.8 mmol). The reaction mixture was
stirred at room temperature for 6 hours. To the above solution was then added
cyclopropanesulfonamide (4.21 g, 34.8 mmol) followed by DBU (5.73 ml, 36.0
mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 14 hours. To the
10 reaction mixture was added EtOAc (200 ml), 10 % aqueous citric acid solution (200
ml) and saturated aqueous sodium chloride (50 ml). The organic layer was separated,
washed with saturated aqueous sodium chloride (100 ml), dried over anhydrous
Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified
by column chromatography on silica gel (ethyl acetate / heptane gradient) to obtain
15 the title compound as a white solid (6.40 g, 74% yield). MS (ESI): *m/z* = 746.1
[M+H].

Example 25. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-
(phen anthridin-6-yloxy)-6-(pyrazine-2-carboxamido)-
20 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxamide

Example 25a

- 25 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-
(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxamide hydrochloride
- 30 To a suspension of the product of Example 24 (0.35 g, 0.47 mmol) in acetonitrile (5
mL) was added a 4 M solution of HCl in dioxane (0.6 mL, 2.4 mmol). The reaction
mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was evaporated under
reduced pressure and the resulting solid dried under vacuum to provide the title
compound (0.32 g, quant. yield).

35

Example 25b.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyrazine-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-

5 carboxamide

To a solution of Example 25a (320 mg, 0.47 mmol) in dimethylformamide (5 mL) was added pyrazinecarboxylic acid (0.065 g, 0.52 mmol), HATU (214 mg, 0.56 mmol) and diisopropylethylamine (0.2 mL, 1.18 mmol). The reaction mixture was

10 stirred at 25 °C for 2 h and then partitioned between 5% aqueous sodium bicarbonate and ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated. The residue was purified by crystallization from ethyl acetate / hexane to give the desired product (155 mg, 44% yield) as an off-white solid. MS (ESI): m/z = 752.0 [M+H].

15

Example 26. Cyclopentyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-

20 **ylcarbamate**

Example 26a

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(cyclopentylloxycarbonylamino)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

25 hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate

Example 26a was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 24b, replacing the compound of Example 24a with compound

30 (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 2-(4-bromophenylsulfonyloxy)-6-(cyclopentylloxycarbonylamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate, to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃): m/z = 683.0 [M+H]

Example 26b

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(cyclopentyloxycarbonylamino)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylic acid

Example 26b was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 24c, replacing compound 24b with compound 26a, to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃): m/z = 655.0 [M+H].

Example 26c.

Cyclopentyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate

The title compound of Example 26 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 24, replacing compound 24c with compound 26b, to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃): m/z = 758.0 [M+H].

Example 27. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

Example 27 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with 5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

MS (ESI): m/z = 754.2 [M+H].

Example 28. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide

5

Example 28 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

10 MS (ESI): $m/z = 755.1$ [M+H].

Example 29. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

15 **hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

Example 29 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting

20 MS (ESI): $m/z = 766.1$ [M+H].

Example 30. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)thiazole-5-carboxamide

Example 30 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with thiazole-5-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

30 MS (ESI): $m/z = 757.1$ [M+H].

35

5 **Example 31. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

Example 31 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with 2-fluorobenzoic acid.

10 Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

MS (ESI): m/z = 768.1 [M+H].

15 **Example 32. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyridazine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

20 Example 32 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with pyridazine-4-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

MS (ESI): m/z = 752.1 [M+H].

25 **Example 33. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

30

Example 33 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with pyrimidine-4-carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

35

MS (ESI): m/z = 752.1 [M+H].

Example 34. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-
1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
5 hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxamide

Example 34 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of
Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with 1-methyl-1H-pyrazole-3-
10 carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography
eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.
MS (ESI): $m/z = 754.2$ [M+H].

15 Example 35. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-hydroxy-2-
methylpropanamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxamide

20 Example 35 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of
Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with 2-hydroxy-2-methylpropanoic
acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography eluting
with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.
25 MS (ESI): $m/z = 732.2$ [M+H].

Example 36. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-
dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-
30 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-
carboxamide

Example 36 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of
35 Example 25, replacing 2-pyrazinecarboxylic acid with 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-
carboxylic acid. Purification of the crude material via reverse phase chromatography
eluting with acetonitrile/water/TFA provided the title compound.

MS (ESI): m/z = 768.1 [M+H].

Example 37. Cyclopentyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-
5 (cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-(2-fluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a, 14,14a,15,16,16a-
hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-
ylcarbamate

10 Example 37a.

5'-Fluoro-2'-nitrobiphenyl-2-carboxylate

To a microwave vessel was added 2-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (63.4 mg, 0.352 mmol), 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzene (77 mg, 0.35 mmol),
15 diacetoxypalladium (0.93 mg, 4.1 μ mol) and dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (3.47 mg, 8.45 μ mol). Ethanol (1760 μ l) and sodium carbonate (176 μ l, 0.352 mmol) were added and the mixture was reacted in a microwave reactor at 100 $^{\circ}$ C for 30 min. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The
20 residue was purified by preparative thin layer chromatography (eluant: 9:1 hexane/ethyl acetate) to provide methyl 5'-fluoro-2'-nitrobiphenyl-2-carboxylate (37a, 54.8 mg, 0.199 mmol, 56.6 % yield).

Example 37b.

25 2-fluoro-5-hydroxyphenanthridin-6(5H)-one

To a solution of the product of Example 37a (methyl 5'-fluoro-2'-nitrobiphenyl-2-carboxylate, 56.79 mg, 0.206 mmol) in methanol (9 mL) was added 10% palladium on carbon (15.6 mg, 0.015 mmol). The flask was fitted with a hydrogen balloon and
30 de-gassed three times with hydrogen. The reaction mixture was stirred, diluted with dimethylformamide, and filtered. The filtrate was concentrated to provide 2-fluoro-5-hydroxyphenanthridin-6(5H)-one (37b, 46.36 mg, 0.202 mmol, 98 % yield).

Example 37c.

2-Fluorophenanthridin-6(5H)-one

A mixture of the product of Example 37b (2-fluoro-5-hydroxyphenanthridin-6(5H)-one, 46.4 mg, 0.202 mmol), acetic acid (3 mL), and zinc (99 mg, 1.517 mmol) was heated under reflux at 130 °C for 1 h. The mixture was diluted with

5 dimethylformamide and filtered and the filtrate was concentrated to give a tan solid (100 mg). The solid was partitioned between dichloromethane/dimethylformamide (2/1, 50 mL) and sodium carbonate (10 ml). The organic layer was washed with water (2 x 10ml) and concentrated to provide 2-fluorophenanthridin-6(5H)-one (37c, 38.2 mg, 88% yield).

10

Example 37d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(cyclopentyloxycarbonylamino)-2-(2-fluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-

15 carboxylate

Example 37d was prepared according to the procedure used for the preparation of Example 37b, substituting (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 2-(4-bromophenylsulfonyloxy)-6-(cyclopentyloxycarbonylamino)-5,16-dioxo-

20 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate for 1a, and substituting 2-fluorophenanthridin-6(5H)-one (80c) for phenanthridin-6(5H)-one, to provide the title compound in 48% yield.

25 Example 37e.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(cyclopentyloxycarbonylamino)-2-(2-fluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylic acid

30

Example 37e was prepared according to the procedure used for the preparation of Example 67c, substituting the product of Example 37d for the product of Example 24b.

mixture was stirred under hydrogen for 16 h, diluted with dimethylformamide and filtered. The filtrate was concentrated to give a red solid. This material was triturated with dichloromethane/hexane (9/1) and filtered to provide the title compound (Example 38b, 43.15 mg, 0.175 mmol, quantitative yield).

5

Example 38c.

2,9-Difluorophenanthridin-6(5H)-one

Example 38c was prepared according to the procedure used for the preparation of Example 37c, substituting the product of Example 38b for the product of Example 80b.

10

Example 38d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(2,9-difluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-

15

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate

Example 38d was prepared according to the procedure used for the preparation of Example 24c, substituting the product of Example 38c for phenanthridine-6(5H)-one.

20

Example 38e.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(2,9-difluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-

25

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylic acid

Example 38e was prepared according to the procedure used for the preparation of Example 24c, substituting the product of Example 38d for the product of Example 24b.

30

Example 38f.

tert-Butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbonyl)-2-(2,9-difluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,

15,16,16a- hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate

Example 38 was prepared according to the procedure used for the preparation of
5 Example 24, substituting the product of Example 38e for the product of Example 24c.
MS (ESI): $m/z = 782.1$ [M+H].

Example 39. *tert*-butyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-
(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-
10 yloxy)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-
ylcarbamate

Argon degassed ethanol (0.8 ml) was added to the product of Example 24 (79.1 mg, 0.106 mmol) and Crabtree's Catalyst (3.45 mg, 4.24 μ mol) (4 mole %) in a 4 mL
15 pressure bottle. The vessel was sparged three times with argon and then pressurized with hydrogen (50 psi). The mixture was heated to 50 °C under hydrogen and stirred for 4.5 hr at 50 °C.

The reaction mixture was concentrated and purified by reverse phase chromatography, eluting with an acetonitrile(1% TFA)/water gradient to provide the
20 title compound as a white solid (70.41 mg, 0.094 mmol, 89 % yield).
MS (ESI): $m/z = 748.2$ [M+H].

Example 40. Cyclopentyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-
(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-
25 yloxy)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-
ylcarbamate

Example 40 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 39, replacing the product of Example 24 with the product of Example 26.
30 MS (ESI): $m/z = 760.2$ [M+H].

Example 41. *tert*-Butyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-
yloxy)-14a-(thiophen-2-
35 ylsulfonylcarbamoyl)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate

Example 41 was prepared according to the procedure utilized for the preparation of Example 24, replacing cyclopropanesulfonamide with thiophene-2-sulfonamide.

MS (ESI): m/z = 788.0 [M+H].

5

Example 42. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

10

Example 42a.

(S)-2-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)non-8-enoic acid.

15 Boc-2(S)-amino-non-8-eoic acid dicyclohexylamine salt can be suspended in isopropyl acetate, washed several times with an aqueous citric acid solution and then once with water. The washed product, concentrated and then re-diluted in isopropyl acetate, can be reacted with HCl to produce 2(S)-amino-non-8-eoic acid HCl salt. 2-Methylpyrimidine-5-carboxylic acid, N,N'-disuccinimidyl carbonate, and N,N-

20 dimethylaminopyridine can be dissolved in N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and stirred. 2(S)-Amino-non-8-eoic acid HCl salt is subsequently added, followed by triethylamine, and stirred to produce the title compound of Example 42a, which can be crystallized out by adding HCl followed by water.

25 Example 42b.

(1R,2S)-ethyl-1-((2S,4R)-N-(tert-butoxycarbonyl)-1-((S)-2-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate

30 (2S,4R)-N-Boc-4-hydroxyproline can be reacted with 2-chloro-3-(thiophen-2-yl)quinoxaline in NMP, in the presence of sodium *t*-butoxide, to produce (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)pyrrolidine-2-carboxylic acid. Methyl tertiary butyl ether (MTBE) and water can then be added. The aqueous layer is separated, washed, and then HCl is added, followed by

extraction with MTBE. The extracted product can be mixed with diisopropylethylamine (DIPEA) and HATU (CAS # 148893-10-1), and then reacted with (1R,2S)-ethyl-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylate tosylate salt in dimethylformide (DMF) and toluene. The reaction produces (2S,4R)-tert-butyl 2-
5 ((1R,2S)-1-(ethoxycarbonyl)-2-vinylcyclopropylcarbamoyl)-4-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate, which can be extracted with MTBE and washed with HCl, further extracted, washed, dried, and dissolved in 2-propanol.

HCl can be added to the 2-propanol solution to produce (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-4-
10 (3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, which can be crystallized out by neutralizing with NaOH.

(1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)pyrrolidine-
15 2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, the title compound of Example 42a, N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximide, and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride can be mixed and stirred in DMF for hours, followed by addition of N,N-dimethylethylene diamine. The reaction produces (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(3-
20 (benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, which can be dissolved in isopropyl acetate and extracted with aqueous H₃PO₄, and then extracted with aqueous K₂HPO₄. The product can be reacted with di-tert-butyl dicarbonate in the presence of dimethylaminopyridine, followed by extraction with a mixture of a citric acid solution
25 and a sodium chloride solution, to produce the title compound of Example 42b.

Example 42c.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl-6-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)-5,16-dioxo-
2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-
30 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate hydrochloride

The product of Example 42b can be subject to ring-closing metathesis in the presence of Zhan-B catalyst in toluene to produce (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butyl

14a-ethyl 6-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a,15(1H)-dicarboxylate. The catalyst can be quenched with imidazole after the reaction.

5

The ring-closed product in toluene can be solvent switched to acetonitrile, followed by addition of hydrogen chloride in dioxane and heated to produce the title compound of Example 42c.

10 Example 42d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

15

The isolated product of Example 42c can be mixed with tetrahydrofuran, water and LiOH·H₂O, and then heated and stirred. The reaction mixture can be later cooled, added with aqueous H₃PO₄, aqueous NaCl and 2-methyl tetrahydrofuran, and the organic layer is separated, washed and filtered. MeCN is added to the concentrated organic layer, heated and cooled, and then diethylamine is added. The slurry is heated and cooled to form (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-methylpyrimidine-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate diethylamine salt, which can be further washed and dried.

20

The diethylamine salt can be mixed with tetrahydrofuran, 2-methyl tetrahydrofuran and aqueous H₃PO₄. The organic layer is separated, washed with aqueous NaCl, and then concentrated and/or purified. The product can be subsequently mixed with NMP, followed by addition of carbonyldiimidazole (CDI) and then 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Cyclopropylsulfonamide can be subsequently added. The reaction mixture is stirred for hours. Isopropyl acetate can then be added, followed by aqueous KH₂PO₄ and then aqueous H₃PO₄. The organic

25

30

layer can be isolated, washed, and purified to produce the title compound of Example 42d.

5 **Example 43. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-3-methylisoxazole-5-carboxamide**

10 Example 43 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 42, replacing 2-methylpyrimidine-5-carboxylic acid from Example 42a with 3-methylisoxazole-5-carboxylic acid in Example 43a to produce (S)-2-(3-methylisoxazole-5-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should
15 proceed in a similar fashion to Example 42 to produce Example 43.

Example 44. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide

20

 Example 44 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 42, replacing 2-methylpyrimidine-5-carboxylic acid from Example 42a
25 with 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid in Example 44a to produce (S)-2-(5-methylisoxazole-3-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 42 to produce Example 44.

Example 45. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

30

Example 45 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 42, replacing 2-methylpyrimidine-5-carboxylic acid from Example 42a with 3-fluorobenzoic acid in Example 45a to produce (S)-2-(3-fluorobenzamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 42 to produce Example 45.

Example 46. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

Example 46 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 42, replacing 2-methylpyrimidine-5-carboxylic acid from Example 42a with pyrimidine-4-carboxylic acid in Example 46a to produce (S)-2-(pyrimidine-4-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 42 to produce Example 46.

Example 47. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbonyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)isoxazole-5-carboxamide

Example 47 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 42, replacing 2-methylpyrimidine-5-carboxylic acid from Example 42a with isoxazole-5-carboxylic acid in Example 47a to produce (S)-2-(isoxazole-5-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 42 to produce Example 47.

Example 48. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

Example 48 can be prepared according to the procedure described for the preparation
5 of Example 42, replacing 2-methylpyrimidine-5-carboxylic acid from Example 42a with 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid in Example 48a to produce (S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 42 to produce Example 48.

10 **Example 49. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

15

Example 49a.

(S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoic acid.

Boc-2(S)-amino-non-8-eoic acid dicyclohexylamine salt can be suspended in
20 isopropyl acetate, washed several times with an aqueous citric acid solution and then once with water. The washed product, concentrated and then re-diluted in isopropyl acetate, can be reacted with HCl to produce 2(S)-amino-non-8-eoic acid HCl salt. 5-Methyl-2-pyrazinecarboxylic acid, N,N'-disuccinimidyl carbonate, and N,N-dimethylaminopyridine can be dissolved in N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and
25 stirred. 2(S)-Amino-non-8-eoic acid HCl salt is subsequently added, followed by triethylamine, and stirred to produce the title compound of Example 49a, which can be crystallized out by adding HCl followed by water.

Example 49b.

30 **(1R,2S)-ethyl-1-((2S,4R)-N-(tert-butoxycarbonyl)-1-((S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate**

(2S,4R)-N-Boc-4-hydroxyproline can be reacted with 6-chlorophenanthridine in NMP, in the presence of sodium *t*-butoxide, to produce (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxylic acid. Methyl tertiary butyl ether (MTBE) and water can then be added. The aqueous layer is
5 separated, washed, and then HCl is added, followed by extraction with MTBE. The extracted product can be mixed with diisopropylethylamine (DIPEA) and HATU (CAS # 148893-10-1), and then reacted with (1R,2S)-ethyl-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylate tosylate salt in dimethylformide (DMF) and toluene. The reaction produces (2S,4R)-tert-butyl 2-((1R,2S)-1-(ethoxycarbonyl)-2-
10 vinylcyclopropylcarbamoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate, which can be extracted with MTBE and washed with HCl, further extracted, washed, dried, and dissolved in 2-propanol.

HCl can be added to the 2-propanol solution to produce (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate,
15 which can be crystallized out by neutralizing with NaOH.

(1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, the title compound of Example 49a, N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximide, and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride can be mixed and stirred in DMF, followed by
20 addition of N,N-dimethylethylene diamine. The reaction produces (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, which can be
25 dissolved in isopropyl acetate and extracted with aqueous H₃PO₄, and then extracted with aqueous K₂HPO₄. The product can be reacted with di-tert-butylidicarbonate in the presence of dimethylaminopyridine, followed by extraction with a mixture of a citric acid solution and a sodium chloride solution, to produce the title compound of Example 49b.

30 Example 49c.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate hydrochloride

5 The product of Example 49b can be subject to ring-closing metathesis in the presence of Zhan-B catalyst in toluene to produce (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butyl 14a-ethyl 6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a,15(1H)-dicarboxylate. The catalyst can be quenched with imidazole after the reaction.

10

The ring-closed product in toluene can be solvent switched to acetonitrile, followed by addition of hydrogen chloride in dioxane and heated to produce the title compound of Example 49c.

15

Example 49d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

20

The isolated product of Example 49c can be mixed with tetrahydrofuran, water and LiOH·H₂O, and then heated and stirred. The reaction mixture can be later cooled, added with aqueous H₃PO₄, aqueous NaCl and 2-methyl tetrahydrofuran, and the organic layer is separated, washed and filtered. MeCN is added to the concentrated organic layer, heated and cooled, and then diethylamine is added. The slurry is heated and cooled to form (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-Methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate diethylamine salt, which can be further washed and dried.

25

The diethylamine salt can be mixed with tetrahydrofuran, 2-methyl tetrahydrofuran and aqueous H₃PO₄. The organic layer is separated, washed with aqueous NaCl, and then concentrated and/or purified. The product can be subsequently mixed with NMP, followed by addition of carbonyldiimidazole (CDI) and then 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Cyclopropylsulfonamide can be subsequently added. The reaction mixture is stirred for hours. Isopropyl acetate can then be added, followed by aqueous KH_2PO_4 and then aqueous H_3PO_4 . The organic layer can be isolated, washed, and purified to produce the title compound of Example 49d. The isolated product can be further dissolved in isopropyl acetate and then the solution is diluted with ethanol. Water can be added to the resulting solution in portion-wise manner with adequate hold-times after each addition to ensure de-supersaturation. Water addition is terminated just as the ternary solvent system becomes bi-phasic due to the partial immiscibility of isopropyl acetate, ethanol, water solvent system. The slurry can be stirred for hours and then the solid is isolated via filtration and drying to produce the crystalline hydrate of the title compound.

Example 50. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

Example 50 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 49, replacing 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid from Example 49a with (1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid in Example 50a to produce (S)-2-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 49 to produce Example 50.

Example 51. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide

Example 51 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 49, replacing 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid from Example 49a with 5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid in Example 51a to produce (S)-2-(5-methyl-

1H-pyrazole-3-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 49 to produce Example 51.

5 **Example 52. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

10 Example 52 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 49, replacing 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid from Example 49a with 2-fluorobenzoic acid in Example 52a to produce (S)-2-(2-fluorobenzamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 49 to produce Example 52.

15 **Example 53. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phen anthridin-6-yloxy)-6-(pyrazine-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide**

20

Example 53 can be prepared according to the procedure described for the preparation of Example 49, replacing 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid from Example 49a with pyrazine carboxylic acid in Example 53a to produce (S)-2-(pyrazine-2-carboxamido)non-8-enoic acid. All subsequent steps should proceed in a similar fashion to Example 49 to produce Example 53.

25

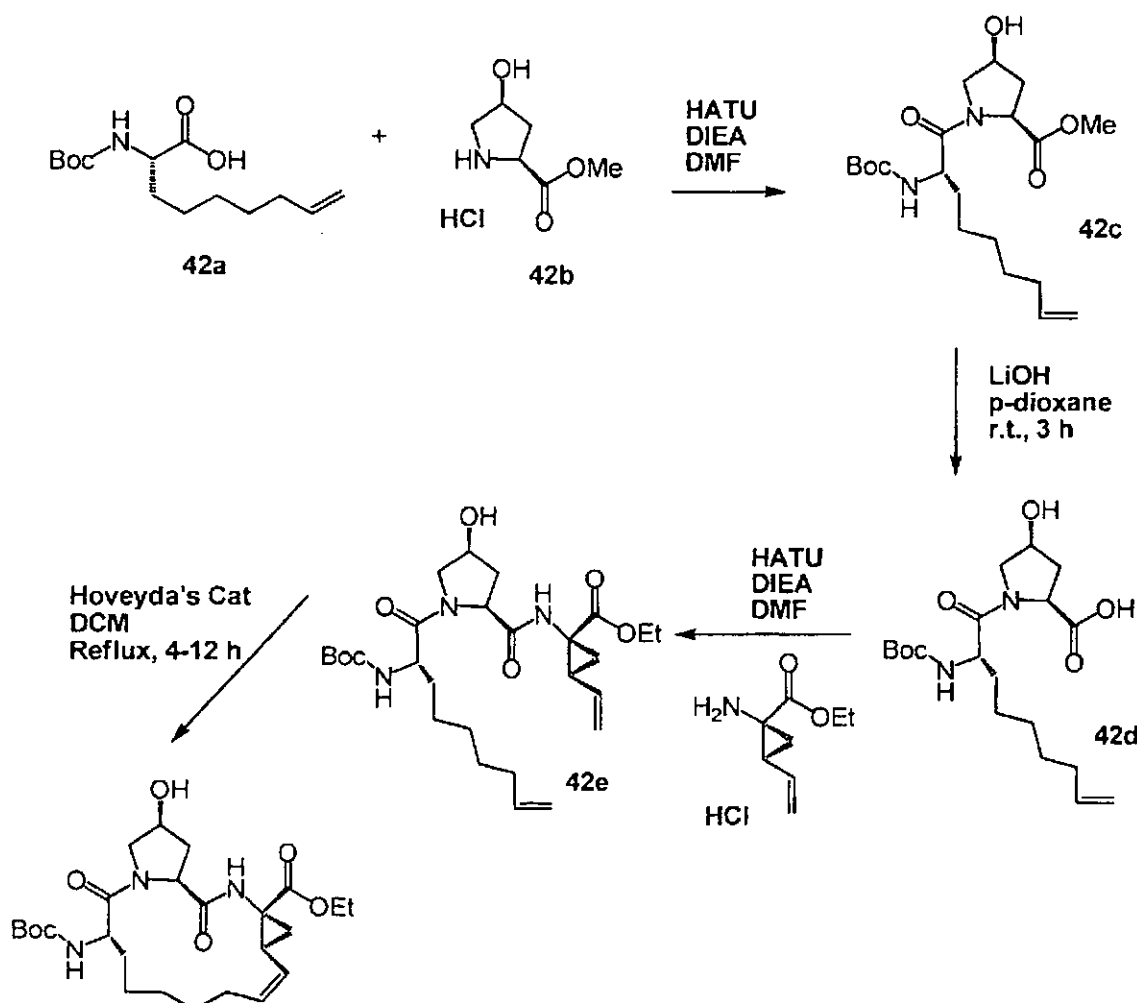
30 **Example 54 tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(thiazolo[4,5-c]quinolin-4-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate**

A mixture of 5-bromothiazole-4-carboxylic acid methyl ester (0.521 g, 2.35 mmol), 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (0.514 g, 2.35 mmol), 1,1'-bis(di-*t*-butylphosphino)ferrocene palladium chloride (0.060 g, 0.094 mmol), and sodium carbonate (1.17 mL of 2M aqueous solution) in tetrahydrofuran (12 mL) was stirred under nitrogen at rt for 48 h. The reaction mixture was then heated at 50 °C for an additional 16 h. The reaction mixture was then cooled to rt, diluted with dichloromethane (120 mL) and dimethylformamide (40 mL) and washed with water (20 mL). The resulting solid was isolated by vacuum filtration to provide the title compound (0.251 mg, 53% yield, thiazolo[4,5-*c*]quinolin-4(5H)-one).

10

Example 55

Synthesis of the cyclic peptide precursor



To a solution of Boc-L-2-amino-8-nonenoic acid **42a** (1.36g, 5 mol) and the commercially available *cis*-L-hydroxyproline methyl ester **42b** (1.09g, 6 mmol) in 15 ml DMF, was added DIEA (4 ml, 4eq.) and HATU (4g, 2eq). The coupling was

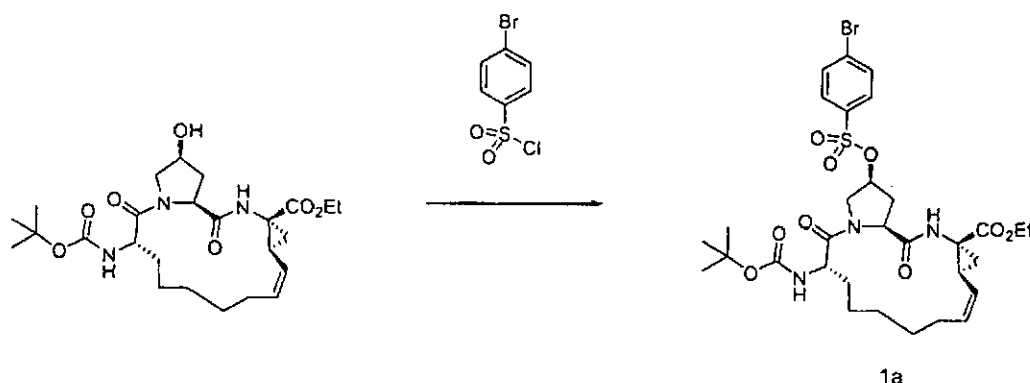
carried out at 0 °C over a period of 1 hour. The reaction mixture was diluted with 100 mL EtOAc, and followed by washing with 5% citric acid 2x 20 ml, water 2x20 ml, 1M NaHCO₃ 4x20 ml and brine 2x10 ml, respectively. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and then was evaporated, affording the dipeptide **42c** (1.91 g, 95.8%) that was identified by HPLC (Retention time = 8.9 min, 30-70%, 90%B), and MS (found 421.37, M+Na⁺).

The dipeptide **42c** (1.91 g) was dissolved in 15 mL of dioxane and 15 mL of 1 N LiOH aqueous solution and the hydrolysis reaction was carried out at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was acidified by 5% citric acid and extracted with 100 mL EtOAc, and followed by washing with water 2x20 ml, and brine 2x20 ml, respectively. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and then removed in vacuum, yielding the free carboxylic acid compound **42d** (1.79 g, 97%), which was used for next step synthesis without need for further purification.

To a solution of the free acid obtained above (1.77, 4.64 mmol) in 5 ml DMF, D-β-vinyl cyclopropane amino acid ethyl ester (0.95 g, 5 mmol), DIEA (4 ml, 4eq.) and HATU (4 g, 2eq) were added. The coupling was carried out at 0 °C over a period of 5 hours. The reaction mixture was diluted with 80 mL EtOAc, and followed by washing with 5% citric acid 2x 20 ml, water 2x20 ml, 1M NaHCO₃ 4x20 ml and brine 2x10 ml, respectively. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and then evaporated. The residue was purified by silica gel flash chromatography using different ratios of hexanes:EtOAc as elution phase (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). The linear tripeptide **42e** was isolated as an oil after removal of the elution solvents (1.59 g, 65.4%), identified by HPLC (Retention time = 11.43 min) and MS (found 544.84, M+Na⁺).

A solution of the linear tripeptide **42e** (1.51 g, 2.89 mmol) in 200 ml dry DCM was deoxygenated by bubbling N₂. Hoveyda's 1st generation catalyst (5 mol% eq.) was then added as solid. The reaction was refluxed under N₂ atmosphere 12 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel flash chromatography using different ratios of hexanes:EtOAc as elution phase (9:1→5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). The cyclic peptide precursor was isolated as a white powder after removal of the elution solvents (1.24 g, 87%), identified by HPLC (Retention time = 7.84 min, 30-70%, 90%B), and MS (found 516.28, M+Na⁺).

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 2-(4-bromophenylsulfonyloxy)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate

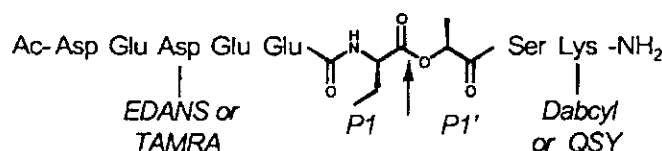


A solution of (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl 6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate (22.1 g, 44.8 mmol) and DABCO (8.5 g, 76.7 mmol) in toluene (88 mL) was stirred at room temperature. To this solution was added a solution of 4-bromobenzene-1-sulfonyl chloride 17.2 g, 67.2 mmol) in toluene (44 mL). After the addition was complete the reaction mixture was quenched with 10% aqueous sodium carbonate (110 mL) and the mixture stirred for 15 min. Tetrahydrofuran (44 mL) was added and the mixture was washed with 0.5 M HCl, water, and then saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure and dried to provide the title compound (27.7 g, 87% yield), which was used without further purification.

Example 56

Measurement of potency of inhibition with purified NS3 protease enzyme

The activity of recombinant HCV NS3 proteases derived from isolates representing genotypes 1, 2, 3 or 4 is measured by cleavage of the following peptide substrate:



The substrate is labeled with a fluor and a fluorescence quencher. Cleavage results in release of the quencher and an increase in fluorescence. NS3 protease is incubated with a dilution series of inhibitor in 150 mM NaCl, 10% Glycerol, 5 mM DTT, with or without 0.01% dodecyl maltoside for either 30 minutes or 300 minutes.

- 5 Substrate is added at a concentration of 5 μ M to initiate the reaction, and fluorescence is measured at 2 minute intervals for 30 minutes. Enzyme concentrations range from 10 to 100 nM in the absence of detergent, or 10-fold lower in the presence of detergent. Substrate peptides are labeled with either EDANS and DABCYL (excitation 355 nm, emission 485 nm) or TAMRA and QSY (excitation 544 nm, 10 emission 590 nm). For routine IC₅₀ determination, 3-fold serial dilutions starting with initial concentrations of 100 μ M, 200 μ M, or 2 mM are used. For compounds with K_i values approaching or lower than the enzyme concentration, a tight-binding calculation format is used, with 24 dilutions of inhibitor covering a range of 0 to 100 nM inhibitor. K_i values are calculated using the tight binding assay format, according 15 to the following equation:

$$V = A \{ [(K + I - E)^2 + 4KE]^{1/2} - (K + I - E) \},$$
 where I = total inhibitor concentration, E = active enzyme concentration, K = apparent K_i value and $A = [k_{cat}S/2]/[K_m = (S)]$.

Replicon cell lines

- 20 Two subgenomic replicon cell lines can be used for compound characterization in cell culture: one derived from genotype 1a and one derived from genotype 1b. Both replicon constructs are bicistronic subgenomic replicons essentially similar to those described by Bartenschlager and coworkers (Lohmann et al., *Science* (1999) 285(5424):110-113). The genotype 1a replicon construct contains 25 the NS3-NS5B coding region derived from the H77 strain of HCV (1a-H77) (Blight et al., *J Virol* (2003) 77(5):3181-3190). The first cistron of the construct consists of the first 36 nucleotides of the HCV 1a-H77 core gene fused to a firefly luciferase reporter and a neomycin phosphotransferase (Neo) selectable marker. The luciferase and Neo coding regions are separated by the FMDV 2a protease. The second cistron contains 30 the NS3-NS5B coding region derived from 1a-H77 with the addition of adaptive mutations E1202G in NS3, K1691R in NS4A, and K2040R and S2204I in NS5A. The 1b-Con-1 replicon construct is identical to the 1a-H77 replicon, except that the 5' and 3' NTRs and the NS3-NS5B coding region can be derived from the 1b-Con-1

strain (Blight et al., *Science* (2000) 290(5498):1972-1974), and the adaptive mutations are E1202G and T1280I in NS3 and S2204I in NS5A.

Replicon compound testing

- 5 Replicon cell lines can be maintained in Dulbecco's modified Eagles medium (DMEM) containing 100 IU/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin (Invitrogen), 200 mg/ml G418 (Invitrogen) and 10% (v/v) fetal bovine serum (FBS). Replicon-containing cells can be seeded into 96 well plates at a density of 5000 cells per well in 100 μ l DMEM containing 5% FBS. The next day, the compound can be initially
- 10 diluted in dimethyl sulfoxide (DMSO) to generate a 200x stock of the inhibitor in a series of 8 half-log dilutions. The dilution series can then be diluted 100-fold in the medium containing 5% FBS. One hundred microliters of medium with the inhibitor can be added to each well of the overnight cell culture plate already containing 100 μ l of DMEM with 5% FBS. In assays where the protein binding effect on inhibitor
- 15 potency is assessed, the medium from the overnight cell culture plates can be replaced with 200 μ l DMEM containing 40% human plasma (Innovative Research) plus 5% FBS as well as compound. The cells can be grown for 4 days in tissue culture incubators. The inhibitory effects of compounds against the replicons can be determined by measuring either the level of luciferase or HCV RNA. The luciferase
- 20 assay can be conducted using a Luciferase Assay System kit (Promega) following the manufacturer's instructions. Briefly, the cell culture medium is removed and wells are washed with 200 μ l of phosphate-buffered saline. To each well Passive Lysis buffer (Promega, WI) is added and the plates are incubated for 30 min with rocking to lyse the cells. Luciferin solution (50 μ l, Promega) is added, and luciferase activity is
- 25 measured with a Victor II luminometer (Perkin-Elmer). To determine HCV RNA levels, RNA extractions can be performed using the CellsDirect kit (Invitrogen), and the HCV RNA copy number can be measured using the SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR system (Invitrogen) and primers specific to the HCV 5' nontranslated region. Cytotoxicity can be determined by the 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-
- 30 diphenyltetrazolium bromide (MTT) colorimetric assay as follows. Replicon cells is plated in 96-well plates (4000 cells per well), the next day compound dilutions are added as in the activity assay, and the cells are grown in the presence of the inhibitors for 4 days. The MTT solution is diluted in DMEM containing 5% FBS and 60 μ l of the solution is added to the cells. After 4 hrs, the cells are solubilized by the addition

of 30 μ l SDS (20% in 0.02 N HCl). The plates are incubated overnight and the optical density can be measured at 570nm. To determine compounds' EC₅₀ and TD₅₀, luciferase, RNA inhibition and MTT data can be analyzed using the GraphPad Prism 4 software (equation: sigmoidal dose-response – variable slope).

5

Mutants in transient replicons

Mutations detected in resistance selection studies can be introduced into wild type transient replicon constructs based on genotypes 1a-H77 and 1b-N. Both replicons are bicistronic sub-genomic constructs containing a firefly luciferase reporter similar to those described above, but they do not contain a Neo selectable marker and are therefore only suitable for transient replication assays. The 1a-H77 replicon for transient assays further differs from the replicon in the stable cell line in that it contains NS2 through NS5B in the second cistron. The 1b-N strain replicon contains NS3 through NS5B in the second cistron, with adaptive mutations E1202G in NS3 and S2204I in NS5A. Mutagenesis can be performed using the Stratagene QuikChange XL II site-directed mutagenesis kit. Mutants' sequences can be confirmed, plasmids can be linearized with *Xba* I restriction enzyme and used as template for in vitro transcription reactions to make mutant replicon RNA for transient transfections. In vitro transcription can be performed with the T7 Megascript kit (Ambion).

Transient replicon transfections can be performed essentially as described by Mo et al. (*Antimicrob Agents Chemother* (2005) 49(10):4305-4314) with slight modifications. Fifteen micrograms of template RNA can be used to electroporate 3×10^6 cells in a 200 μ l volume in a 0.2 cm cuvette. The cells used for transient transfections can be Huh7 cells obtained by curing replicon-containing cells with IFN (Mo et al., *supra*). Electroporation can be done with a Gene Pulser II (Bio-Rad, CA) at 480V and 25 μ F, using two manual pulses. Transfected cells can be diluted to 7.5×10^4 cells/ml and plated in 96 well plates at 7.5×10^3 cells per well in DMEM with 5% FBS and 100 IU/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin (Invitrogen). Four hours post-transfection, one plate is harvested for luciferase measurement; this plate may provide a measure of the amount of input RNA that can be translated, and thus of transfection efficiency. To the remaining plates, test compound serial dilutions in DMSO can be added (0.5% DMSO final concentration), and plates are incubated for 4 days.

Exemplary compounds of the present invention were tested for their anti-HCV activities. Many of the compounds tested showed unexpected anti-HCV activities, including excellent activities in biochemical assays against HCV proteases representing various HCV genotypes, superior activities in standard HCV replicon assays including activity against 1a-H77 and 1b-con1 HCV strains in the absence or presence of 40% human plasma, and/or excellent activities in transient replicon assays against drug-resistant mutants in a number of different HCV genetic backgrounds.

The contents of all references (including literature references, issued patents, published patent applications, and co-pending patent applications) cited throughout this application are hereby expressly incorporated herein in their entireties by reference. Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein are accorded the meaning commonly known to one with ordinary skill in the art.

Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents of the specific embodiments of the invention described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the following claims.

1. A compound of formula I or I':



wherein:

10

15

(i) halogen, hydroxy, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{SO}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, or $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;

20

(vi) optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

G is $-E-R_5$;

5 wherein E is absent; optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; or $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$, or $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$; p is 0, 1, or 2;

10 R_5 is H; optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted carbocyclic, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

15 R_3 and R_4 are each independently selected at each occurrence from the following: optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or hydrogen;

20 L is absent or is selected from optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene or optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

Y is N or $-C(R'')$;

wherein A, R_1 , R' and/or R'' can be taken together to form a ring;

25 j = 0, 1, 2, 3, or 4;

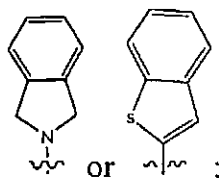
k = 0, 1, 2, or 3;

m = 0, 1, or 2;

n is 0, 1, 2, 3, or 4; and

$\equiv$ denotes a carbon-carbon single or double bond,

wherein if Y is N, then R' is optionally substituted heterocyclic or optionally substituted carbocyclic, and comprises two or more fused rings, and wherein R' is not



wherein if Y is $-C(R'')$ -, then R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an aryl or heteroaryl ring, each said ring is optionally substituted;

provided that said compound is not tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

2. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R' is H, Y is N, and wherein $k=3$, $j=1$ and L is absent.

3. The compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R_1 is hydrogen or halogen, E is $-NHS(O)-$ or $-NHS(O_2)-$, and R_5 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, or imidazolyl, each of which is optionally substituted.

4. The compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein J is $-C(O)-$ and A is optionally substituted $-C_1-C_8$ alkyl, containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl, optionally substituted $-C_1-C_8$ alkoxy, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, or optionally substituted $-C_3-C_{12}$ heterocycloalkyl.

5. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein Y is $-C(R'')$ -, and R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an aryl or heteroaryl ring, each said ring is optionally substituted, and wherein $k=3$, $j=1$ and L is absent.

6. The compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R_1 is hydrogen or halogen; E is $-NHS(O)-$ or $-NHS(O_2)-$, and R_5 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, or imidazolyl, each of which is optionally substituted.

7. The compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein J is $-C(O)-$ and A is optionally substituted $-C_1-C_8$ alkyl, containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl, optionally substituted $-C_1-C_8$ alkoxy, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, or optionally substituted $-C_3-C_{12}$ heterocycloalkyl.

8. The compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R' and R'' together form an optionally substituted aryl.

9. The compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R' and R'' , and the atoms to which each is attached, form an aryl which is substituted by $(R_2)_x$, wherein

each R_2 is independently selected from

(i) halogen, hydroxy, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-NHS(O_2)-R_4$, $-NHS(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, or $-N(R_3)C(O)R_4$;

(ii) optionally substituted aryl;

(iii) optionally substituted heteroaryl;

(iv) optionally substituted heterocyclic;

(v) optionally substituted carbocyclic; or

(iv) optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or

optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

and x is 0, 1, 2, 3, or 4.

10. The compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, wherein R₁ is hydrogen or halogen; E is -NHS(O)- or -NHS(O₂)-, and R₅ is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, or imidazolyl, each of which is optionally substituted.

11. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, selected from the following:

- (2) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (3) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (4) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide;
- (5) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (6) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-yl)isoxazole-5-carboxamide;
- (7) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-6-yl)thiazole-4-carboxamide;

- (8) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- 5 (9) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (10) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-
- 10 (cyclopropylsulfonyl)-6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (11) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-
- 15 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (12) tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- 20 a][1,4]diazacyclopentadecine-6-ylcarbamate;
- (13) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecine-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide;
- 25 (14) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (15) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-
- 30 (cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-
- a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (16) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide; and

(17) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-

5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide.

12. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, selected from the following:

- 10 (24) tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;
- (25) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyrazine-2-carboxamido)-
- 15 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (26) Cyclopentyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;
- 20 (27) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (28) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-
- 25 2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)-5-methylisoxazole-3-carboxamide;
- (29) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-
- 30 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;
- (30) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl)thiazole-5-carboxamide;

(31) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

5 hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

(32) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyridazine-4-carboxamido)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

(33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-6-(pyrimidine-4-carboxamido)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

15 (34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

(35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(2-hydroxy-2-

20 methylpropanamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

(36) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-

25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide;

(37) Cyclopentyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-(2-fluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,

14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-

30 a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;

(38) tert-Butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-2-(2,9-difluorophenanthridin-6-yloxy)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,

15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;

(39) tert-butyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;

(40) Cyclopentyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate; and

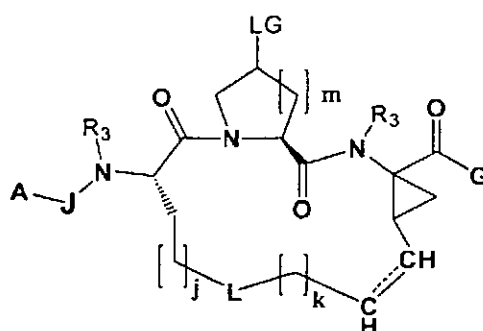
(41) tert-Butyl (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-14a-(thiophen-2-ylsulfonylcarbamoyl)octadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate.

10

13. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

15 14. A method of treating a viral infection in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

15. A method of producing a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, comprising the step of reacting a compound of formula II:



(II);

wherein,

J is absent, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, or -N(R₃)-;

5 A is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclic, or optionally substituted carbocyclic;

G is -E-R₅;

10 wherein E is absent; optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; or -O-, -S-, -N(R₃)-, -N(R₃)S(O_p)-, -N(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)S(O_p)-, -OS(O_p)-, -C(O)S(O_p)-, or -C(O)N(R₃)S(O_p)-;

p is 0, 1, or 2;

15 R₅ is H; optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted carbocyclic, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

20 Each R₃ is independently selected at each occurrence from the following: optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or hydrogen;

25 L is absent or is selected from optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene or optionally substituted alkynylene, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

j = 0, 1, 2, 3, or 4;

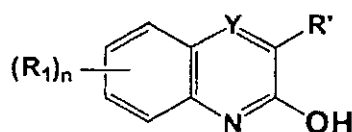
k = 0, 1, 2, or 3;

30 m = 0, 1, or 2; and

— denotes a carbon-carbon single or double bond; and

LG is a leaving group;

with a compound of formula III:



(III);

wherein:

Each R_1 is independently selected from

(i) halogen, hydroxy, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, or $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;

(ii) optionally substituted aryl;

(iii) optionally substituted heteroaryl;

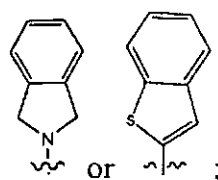
(iv) optionally substituted heterocyclic;

(v) optionally substituted carbocyclic; or

(vi) optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or

optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N;

R_3 and R_4 are each independently selected at each occurrence from the following: optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl, each containing 0, 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, or N; optionally substituted aryl; optionally substituted heteroaryl; optionally substituted heterocyclic; optionally substituted carbocyclic; or hydrogen;

 n is 0, 1, 2, 3, or 4; Y is N or CR'' ;wherein A, R_1 , R' and/or R'' can be taken together to form a ring;wherein if Y is N, then R' is optionally substituted heterocyclic or optionally substituted carbocyclic, and comprises two or more fused rings, and wherein R' is not

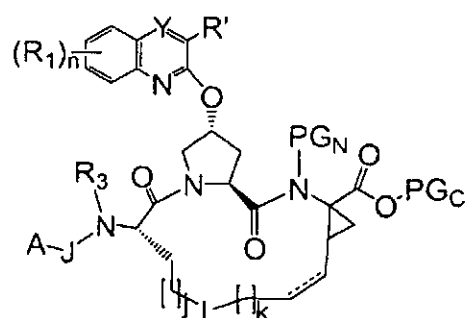
wherein if Y is $-\text{C}(\text{R}'')$ -, then R' and R'' taken together with the carbon atoms to which they are attached form an aryl or heteroaryl ring, each said ring is optionally substituted;

provided that said compound is not tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)quinoxalin-2-yloxy)-14a-(cyclopropylsulfonylcarbamoyl)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecin-6-ylcarbamate;

5

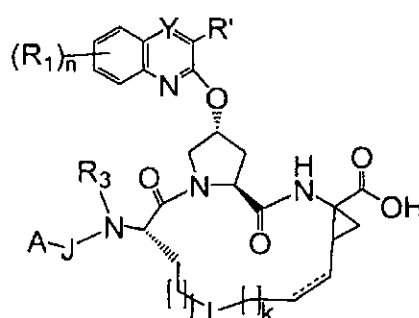
to thereby produce a compound of formula I.

16. A method of preparing a compound of formula I according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof, comprising deprotecting



10

to form



which is

then reacted with H-G to form said compound, wherein PG_N is an amino protecting group and PG_C is a carboxylic acid protecting group.

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE SERINA**PROTEASAS DE HEPATITIS C**SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/191.725, presentada el 11 de septiembre, 2008, y la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/209.689, presentada el 10 de marzo, 2009. Las divulgaciones de las Solicitudes mencionadas se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con macrociclos novedosos que poseen actividad contra el virus de la hepatitis C (HCV), y son útiles en el tratamiento de las infecciones por HCV. Más particularmente, la invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos, con composiciones que contienen dichos compuestos y métodos para usar los mismos, y también con procesos para obtener dichos compuestos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El HCV es la principal causa de hepatitis no A, no B y es un grave y creciente problema de la salud pública, tanto en el mundo desarrollado como en el mundo en desarrollo. Se estima que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, lo que sobrepasa el número de individuos que están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en aproximadamente cinco veces. Los pacientes infectados con HCV, debido al alto porcentaje de individuos afectados por infecciones crónicas, tienen un elevado riesgo de desarrollar cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular subsiguiente y enfermedad terminal del hígado. El HCV es la causa de mayor prevalencia de cáncer hepatocelular y de pacientes que requieren transplante de hígado en el mundo occidental.

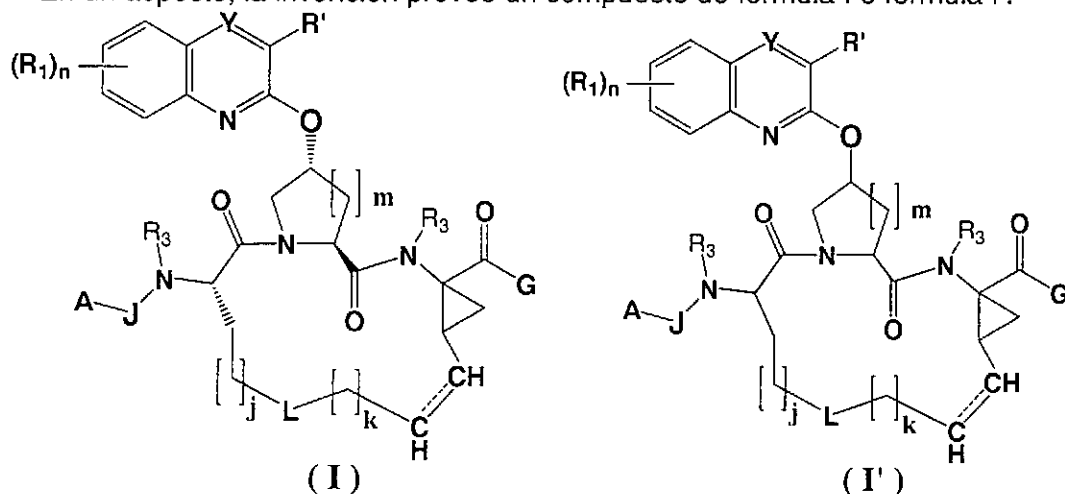
Hay obstáculos considerables para el desarrollo de terapéuticas anti-HCV, que incluyen, pero en un sentido no limitativo, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el huésped, el alto índice de incidencia de mutantes del

virus que desarrollan resistencia a las drogas, y la falta de sistemas de cultivo infecciosos reproducibles y de modelos animales pequeños para la replicación y patogénesis del HCV. En la mayoría de los casos, dado el curso moderado de la infección y la compleja biología del hígado, se debe tener un gran cuidado con las drogas antivirales, las cuales
5 pueden tener efectos secundarios significativos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos y métodos de tratamiento de una infección por hepatitis C en un sujeto que necesita de dicha terapia con dichos compuestos macrocíclicos. Los compuestos de la presente
10 invención interfieren con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y son útiles como agentes antivirales. La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o las sales, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En un aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o fórmula I':



o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

J se encuentra ausente, o es alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno
20 opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_3)-$, $C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, o $-N(R_3)-$;

A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
- (vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

G es $-\text{E}-\text{R}_5$;

donde E se encuentra ausente; o es alquilenilo opcionalmente sustituido, alquenilenilo opcionalmente sustituido, alquinilenilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{OS}(\text{O}_p)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$;

p es 0, 1, o 2;

R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los

siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

- 5 L se encuentra ausente o se selecciona entre alquilenos opcionalmente sustituido, alquilenos opcionalmente sustituido o alquinilenos opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

Y es N o $-C(R'')$ —;

donde A, R_1 , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo;

- 10 $j = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$;

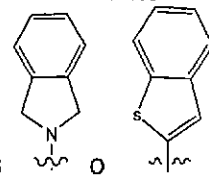
$k = 0, 1, 2, \text{ o } 3$;

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

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

— denota una unión carbono-carbono simple o doble,

- 15 donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente



sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es  o  ;

donde si Y es $-C(R'')$ —, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos

- 20 anillos se sustituye opcionalmente;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

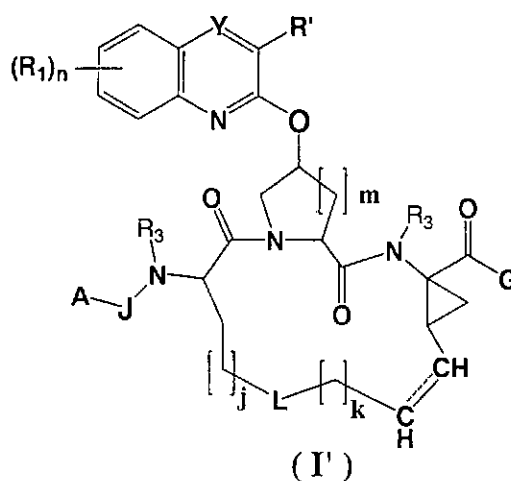
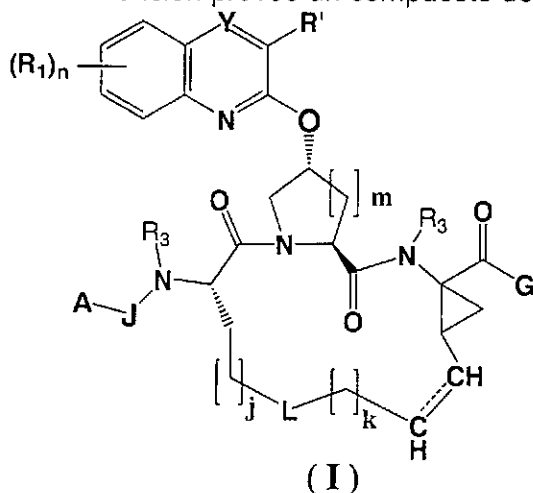
- 25 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o I', o

una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención provee un método para el tratamiento de una infección viral en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención provee un compuesto de fórmula I o I':



o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

J se encuentra ausente, o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, o -N(R₃)-;

A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

Cada R₁ se selecciona independientemente entre

(i) halógeno, hidroxi, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄,

$-N(R_3)S(O_2)-R_4$, $-N(R_3)S(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$;

- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 5 (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
- (vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

10 G es $-E-R_5$;

donde E se encuentra ausente; o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileo opcionalmente sustituido, alquinileo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$, o $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$;

15 p es 0, 1, o 2;

R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo

25 opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

L se encuentra ausente o se selecciona entre alquileo opcionalmente sustituido, alquenileo opcionalmente sustituido o alquinileo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

Y es N o $-C(R'')$ —;

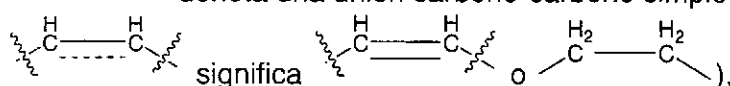
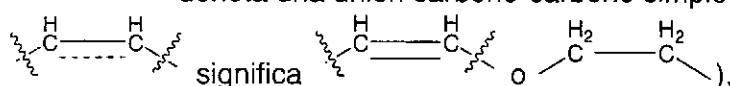
donde A, R_1 , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo;

$j = 0, 1, 2, 3$, o 4;

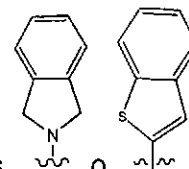
$k = 0, 1, 2$, o 3;

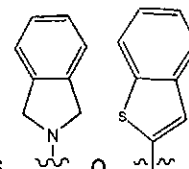
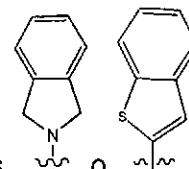
5 $m = 0, 1$, o 2;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

— denota una unión carbono-carbono simple o doble (por ejemplo,
 significa ,
 donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo

10 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente



sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es  o  ;

donde si Y es $-C(R'')$ —, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

15 siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

20 Se debe entender que las realizaciones de la invención que se discuten a continuación respecto a las selecciones de variables preferidas se pueden tomar solas o en combinación con una o varias otras realizaciones, o selecciones de variables preferidas, de la invención, como si cada combinación estuviese listada explícitamente en la presente.

25 En un aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR'' , y R' y R'' tomados

junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR", y R' y R"

5 tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo opcionalmente sustituido, preferentemente fenilo.

De manera alternativa o adicional, k=3, j=1 y L se encuentra ausente.

De manera alternativa o adicional, R' y R", y los átomos a los cuales se encuentran unidos, forman un arilo el cual se sustituye con (R₂)_x, donde cada R₂ se selecciona
 10 independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, o -N(R₃)C(O)R₄; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo
 15 opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; y x es 0, 1, 2, 3, o 4.

De manera alternativa o adicional, R₁ se encuentra ausente (por ejemplo, n=0) o es halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, o -
 20 N(R₃)C(O)R₄.

De manera alternativa o adicional, R' y R", y los átomos a los cuales se encuentran unidos, forman un arilo el cual se sustituye con (R₂)_x, donde cada R₂ independientemente se encuentra ausente (por ejemplo, x=0) o es halógeno.

De manera alternativa o adicional, R₁ se encuentra ausente (por ejemplo, n=0) o
 25 es halógeno.

De manera alternativa o adicional, E es -NH-, -NHS(O_p)-, o -NH(CO)S(O_p)-, y p es 2.

De manera alternativa o adicional, E es -NHS(O_p)-, y p es 2.

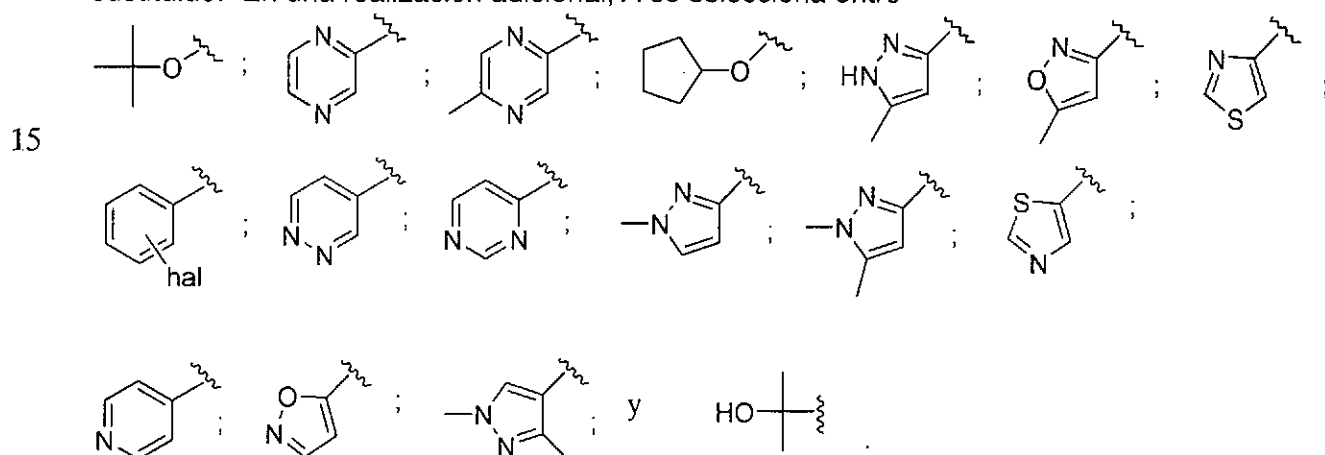
De manera alternativa o adicional, R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En una realización adicional, R_5 es ciclopropilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido, preferentemente ciclopropilo o tienilo.

De manera alternativa o adicional, J es $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, o $-S(O_2)-$. Preferentemente, J es $-C(O)-$.

De manera alternativa o adicional, m es 1.

De manera alternativa o adicional, cada R_3 es H.

De manera alternativa o adicional, A es $-C_1-C_8$ alquilo opcionalmente sustituido, con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_8$ alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o $-C_3-C_{12}$ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, A se selecciona entre



Preferentemente, A es a 5-metil-pirazin-2-ilo.

En aun otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR'' , y R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido. Las variables restantes son como se definen precedentemente, incluyendo las realizaciones alternativas o preferidas, como si se repitiesen aquí.

La invención también presenta un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR", y R' y R" tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo, el cual se sustituye

5 opcionalmente con uno o más R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 o 4, y L es C₃-C₆alquileo, C₃-C₆alquenileo o C₃-C₆alquinileo y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇ (preferentemente butileno);

J es -C(O)- o -O-C(O)- (preferentemente -C(O)-);

A es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀carbociclo, arilo, heteroarilo
10 o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y A se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀carbociclo (preferentemente ciclopropilo), heteroarilo (preferentemente tienilo) o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y R₅ se sustituye opcionalmente
15 con uno o más R₇;

cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, C₂-C₆haloalquinilo, C₃-C₁₀carbociclo opcionalmente sustituido con uno
20 o más R₇, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇,

donde cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente en cada oportunidad entre halógeno, hidroxilo, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alquilo (preferentemente metilo), C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo (y, preferentemente, R₁ y R₂ se encuentran ausentes en cada oportunidad); y
25

R₃ y R₄ cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-C₆alquinilo y R₃ es preferentemente hidrógeno.

La invención además presenta un compuesto de fórmula I o I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CR", R' y R" tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R₂;

5 k=3, j=1, m=1, n=0, 1, 2, 3, o 4, y L se encuentra ausente; o es

J es -C(O)- o -O-C(O)-;

A es C₁-C₆alquilo, arilo, heteroarilo, C₅-C₆carbociclo o heterociclo que comprende entre 5 y 6 átomos del anillo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

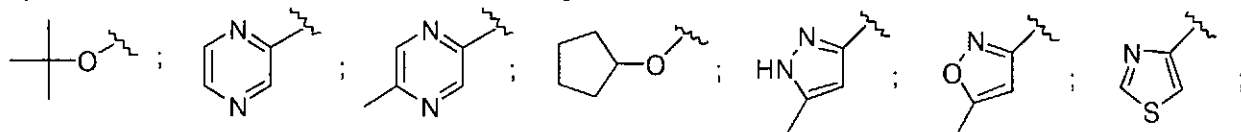
10 G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₃-C₆carbociclo o heteroarilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇; en una realización, R₅ se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R₇; preferentemente, R₅ es ciclopropilo;

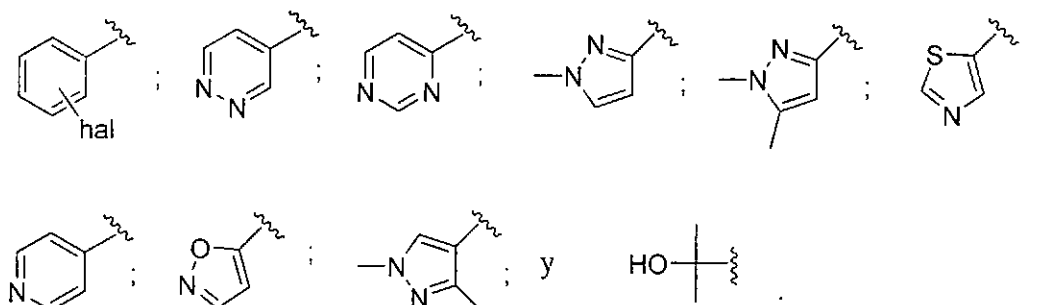
15 cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -N₃, -CF₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo;

20 R₃ es hidrógeno; y cada R₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-C₆alquinilo;

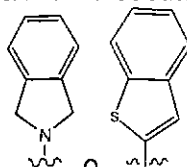
R₆ y R₇ se selecciona independientemente en cada oportunidad entre halógeno, hidroxilo, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆alquilo (preferentemente metilo), C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo;

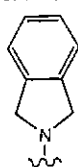
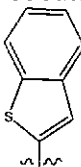
25 A se puede seleccionar, por ejemplo, entre los siguientes grupos, cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más R₆:



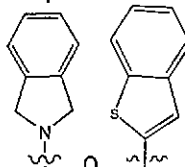


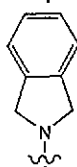
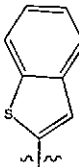
En aun otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos



fusionados, y donde R' no es  o  ; e Y es N.

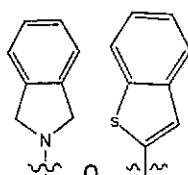
En aun otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I', o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, comprende dos o más

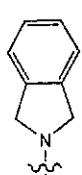
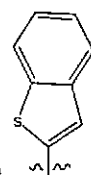


anillos fusionados, y donde R' no es  o  ; e Y es N. Preferentemente, R' es un heterociclo bicíclico o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. De manera alternativa o adicional, R' se sustituye opcionalmente con uno o más R₂, y preferentemente con un alquilo o arilo.

Las variables restantes son como se definen precedentemente, inclusive en las realizaciones preferidas y alternativas.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I' o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos



fusionados, y donde R' no es  o , e Y es N; donde k=3, j=1 y L se encuentra ausente.

Preferentemente, el compuesto tiene la fórmula I.

De manera alternativa o adicional, m es 1.

5 De manera alternativa o adicional, cada R₃ es H.

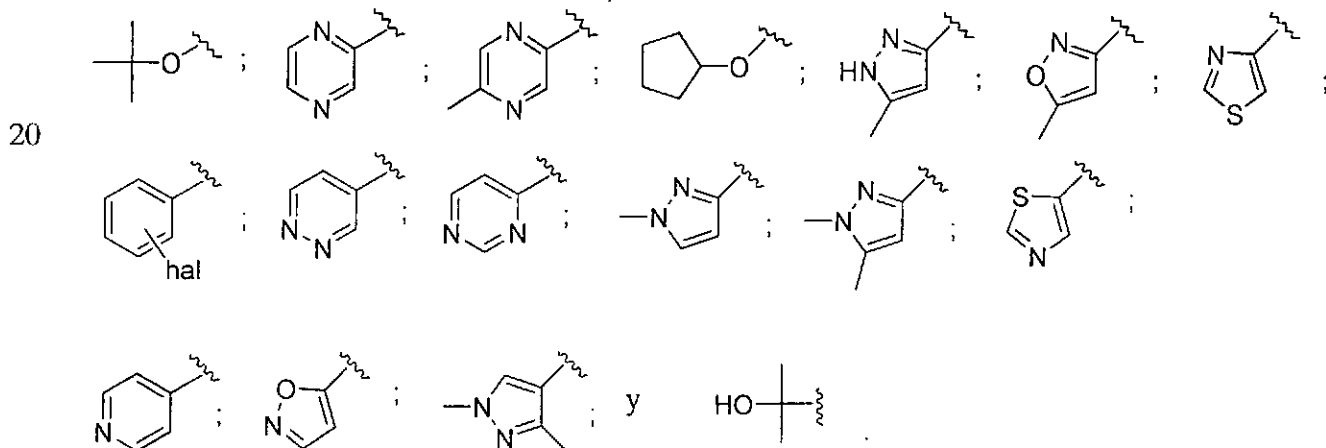
De manera alternativa o adicional, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o halógeno.

De manera alternativa o adicional, E es -NHS(O_p)-, y p es 2.

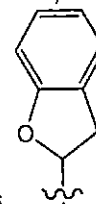
De manera alternativa o adicional, R₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
10 ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En una realización adicional, R₅ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido, y preferentemente ciclopropilo o tienilo.

De manera alternativa o adicional, J es -C(O)-.

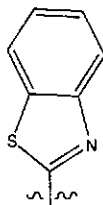
15 De manera alternativa o adicional, A es -C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, -C₁-C₈ alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -C₃-C₁₂ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, A se selecciona entre



En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I o I' o una sal,



éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es N, y R' es



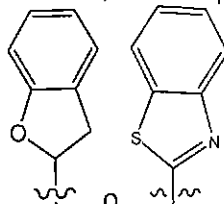
, y se sustituye opcionalmente; siempre que dicho compuesto no sea

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-

- 5 (ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

La invención también presenta un compuesto de fórmula I o fórmula I'

(preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del



- 10 mismo, donde Y es N, y R' es , y se sustituye opcionalmente con uno o más R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3, o 4, y L es C₃-C₆alkylene, C₃-C₆alquenileno o C₃-

C₆alquinileno y se sustituye opcionalmente con uno o más R₇;

J es -C(O)- o -O-C(O)-;

- 15 A es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀carbociclo, arilo, heteroarilo, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y A se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-

C₁₀carbociclo, arilo, heteroarilo, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del

- 20 anillo, y R₅ se sustituye opcionalmente con uno o más R₇;

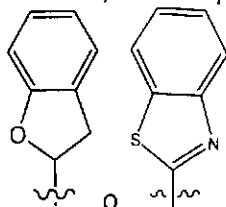
cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -

CN, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ aquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloaquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloalquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 , o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo y se sustituye
5 opcionalmente con uno o más R_7 ,

donde cada R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ aquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloaquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloalquinilo; y R_3 o R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ aquenilo, o
10 $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

15 La invención además presenta un compuesto de fórmula I o fórmula I' (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del



mismo, donde Y es N, y R' es  o , y se sustituye opcionalmente con uno o más R_2 ;

$k=0$, $j=0$, $m=1$, $n=0, 1, 2, 3$, o 4 , y L es $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquenileno o $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquinileno y se sustituye opcionalmente con uno o más halo;

J es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$; A es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, arilo, heteroarilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ carbociclo o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, y se sustituye opcionalmente con uno o más R_6 ;

G es $-\text{E}-\text{R}_5$, E es $-\text{NHS}(\text{O}_2)-$; R_5 es $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ carbociclo o heteroarilo, y se sustituye
25 opcionalmente con uno o más R_7 ;

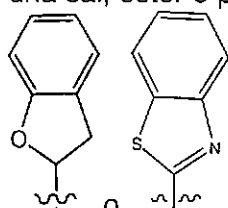
cada R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -

CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -
 C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo,
 C₂-C₆haloaquenilo, C₂-C₆haloalquinilo, C₃-C₁₀carbociclo opcionalmente sustituido con uno
 o más R₇, o heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo y se sustituye
 5 opcionalmente con uno o más R₇,

donde cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo,
 amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, - C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-
 C₆haloalquilo, C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo; R₃ es hidrógeno; y cada R₄ se
 selecciona independientemente entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-
 10 C₆alquinilo;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-
 (benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-
 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropano[e]pirrol[1,2-
 a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbarnato de tert-butilo.

15 Además, la invención presenta un compuesto de fórmula I o fórmula I'
 (preferentemente fórmula I), o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del



mismo, donde Y es N, y R' es  o , y se sustituye opcionalmente con uno o
 más R₂;

k=3, j=1, m=1, n=0,1, 2, 3, o 4, y L se encuentra ausente; o es J es -C(O)- o -O-
 20 C(O)-; A es C₅-C₆carbociclo o un heterociclo que comprende entre 5 y 6 átomos del anillo,
 y se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅, E es -NHS(O₂)-; R₅ es C₃-C₆carbociclo o heteroarilo, y se sustituye
 opcionalmente con uno o más R₇;

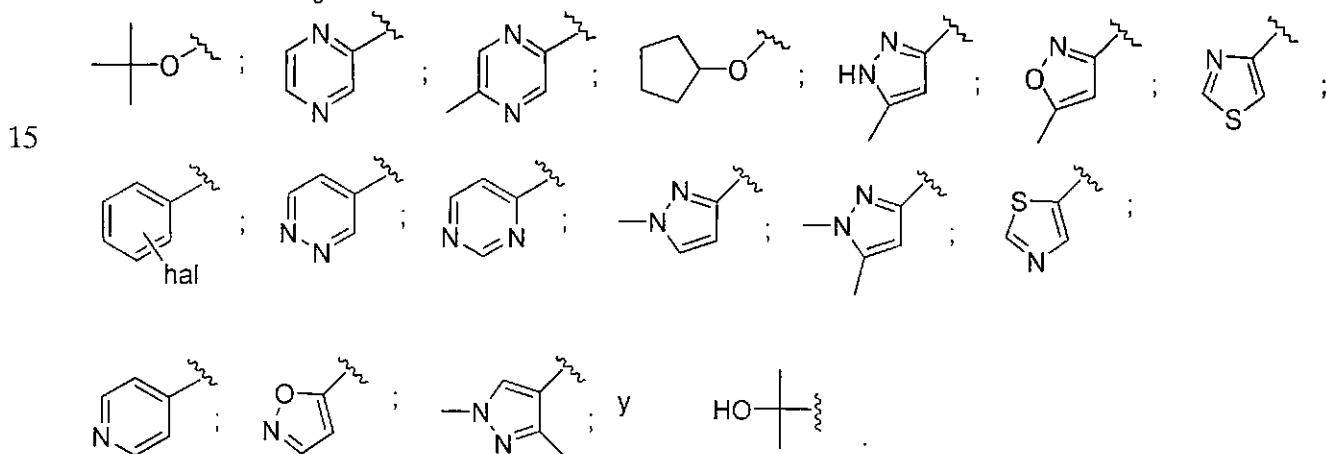
cada R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -
 25 CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -
 C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₁-C₆haloalquilo,

C₂-C₆haloaquenilo, o C₂-C₆haloalquinilo;

R₃ es hidrógeno; y cada R₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆aquenilo, o C₂-C₆alquinilo y R₆ y R₇ son como se definen precedentemente;

- 5 siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

- En una realización, R₅ se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 10 ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R₇. Preferentemente, R₅ es ciclopropilo. A se puede seleccionar, por ejemplo, entre los siguientes grupos y se sustituye opcionalmente con uno o más R₆:



Los compuestos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:

- (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- 20 (2) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

- (ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (3) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
- 5 (ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (4) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 10 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- (5) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
- 15 a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (6) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-
- carboxamida;
- 20 (7) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- (8) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (9) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-

- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (10) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (11) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 10 (12) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- 15 (13) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- (14) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 20 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (15) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (16) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-

- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (17) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-
- 5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (18) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-
- 10 butilo;
- (19) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- 15 (20) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (21) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
- 20 (ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (22) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
- 25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (23) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-

- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (24) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 5 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- (25) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 10 (26) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
- (27) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
- 15 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (28) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 20 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- (29) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 25 (30) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida;
- (31) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-

- 2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (32) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 5 (33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 10 (35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 15 (36) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 20 (37) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
- (38) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociopropropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- 25 (39) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-

- 6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- (40) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de
- 5 ciclopentilo;
- (41) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-14a-(tiofen-2-il-sulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- (42) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
- 10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (43) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2-fluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexa
- 15 decahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de ciclopentilo;
- (44) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(9-fluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca
- hidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;
- (45) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(8-fluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro
- 20 ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;
- (46) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(isonicotinamido)-3,8-dioxo-
- 1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
- 25 a][1,4]diazaciclopentadecin-1a-carboxamida;
- (47) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-1a-

carboxamida;

(48) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;

5 (49) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,9-difluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(50) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(2,10-difluoro fenantridin-6-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro

10 ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(51) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(52) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5-(3-(naftalen-1-

15 il)quinoxalin-2-iloxi)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(53) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(1H-indol-5-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclo propilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca hidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

20 (54) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(1H-indol-6-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclo propilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca hidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(55) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-5-(3-(quinolin-3-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadeca

25 hidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo;

(56) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)quinoxalin-2-iloxi)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-

butilo;

(57) (1aR,3aS,5R,9S,16aR,Z)-5-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-9-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-3,8-dioxo-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14, 16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-1a-carboxamida; y

(58) (1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-1a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-3,8-dioxo-5-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-iloxi)-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-9-ilcarbamato de tert-butilo; y

(59) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(3,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a, 15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o I' descritos en la presente, o las formas de realización descritas previamente, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además uno o más agentes anti-HCV adicionales. Los ejemplos de agentes anti-HCV incluyen, pero en un sentido no limitativo, α -interferón; β -interferón; interferón- α PEGilado; interferón-lambda PEGilado; ribavirina; viramidina; R-5158; nitazoxanida; amantadina; Debio-025, NIM-811; inhibidores de la HCV polimerasa tales como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 o GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; inhibidores de sitios de entrada, de helicasa o sitio de entrada interno a ribosomas; u otros inhibidores de la replicación del HCV, tales como GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. Para consultar otros detalles, véanse S. Tan; A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg,

Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, **1**, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002).

De acuerdo con una forma de realización adicional, las composiciones
5 farmacéuticas de la presente invención pueden contener además otro inhibidor de proteasa del HCV, tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136 o IDX316.

En otras formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que además comprende interferón PEGilado, otro agente anti-viral, anti-bacteriano, anti-
10 fúngico o anti-canceroso, o un modulador inmune, y/o que además comprende un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización, el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa es ritonavir.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de la invención en la
15 elaboración de un agente para prevenir o tratar una infección viral. En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de la invención en la elaboración de un agente para prevenir o tratar una infección por hepatitis C. La presente invención también contempla el uso de un solvato (por ejemplo, hidrato) de un compuesto de la invención en la elaboración de composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar una infección por
20 hepatitis C. Tal como se usa en la presente, "solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física a menudo incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato permite el aislamiento, por ejemplo, cuando se incorpora una o más moléculas de solvato en la red cristalina del sólido cristalino.

25 En otra forma de realización, los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la invención se administran con ritonavir, ya sea simultánea o sucesivamente. En determinadas formas de realización, un compuesto, o una composición farmacéutica, de la invención se administra en la misma composición que ritonavir. En otra forma de

realización, un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, de la invención se administra en una composición diferente que ritonavir.

De acuerdo con aún otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además inhibidor(es) de otros blancos en el
5 ciclo de vida del HCV, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, helicasa, polimerasa, metaloproteasa, CD81, NS5A, ciclofilina y sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

En un aspecto, la invención provee un método de tratamiento de una infección viral en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o I' descrito en la presente, o una sal, un éster o una
10 prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al mismo.

De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención incluye métodos para tratar infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, mediante la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz como agente antiviral
15 anti-HCV de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención.

De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención incluye métodos para tratar infecciones por hepatitis C en un sujeto que necesita dicho tratamiento, mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención. Los métodos pueden incluir además la administración de un
20 agente terapéutico adicional, en donde se incluye un agente antiviral o un agente anti-HCV, como se describió anteriormente. El agente adicional se puede co-administrar, (tal como administrar al mismo tiempo o administrar en forma consecutiva) con un compuesto (una sal farmacéuticamente aceptable, éster o prodroga del mismo) o composición farmacéutica de la presente invención. El o los agentes adicionales y un compuesto (o
25 una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo) de la presente invención se pueden formular en la misma composición, o en composiciones diferentes, pero se pueden coadministrar de manera concurrente o sucesiva. Los métodos de la presente también pueden incluir el paso de determinar si el sujeto necesita tratamiento

contra una infección por hepatitis C. La identificación puede ser por medios subjetivos (por ejemplo, determinación por un profesional de la salud) u objetivos (por ejemplo, pruebas de diagnóstico).

En un aspecto, la invención provee un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C, donde dicho método comprende poner un virus de la hepatitis C en
5 contacto con una cantidad eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención.

En otra forma de realización, la invención provee un método como se describió precedentemente, que además comprende administrar un agente anti-virus de la hepatitis
10 C adicional. Los ejemplos de agentes anti-virus de la hepatitis C incluyen, pero en un sentido no limitativo, α -interferón; β -interferón; interferón- α PEGilado; interferón-lambda PEGilado; ribavirina; viramidina; R-5158; nitazoxanida; amantadina; Debio-025, NIM-811; inhibidores de la HCV polimerasa tales como R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-
15 3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 o GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; inhibidores de sitios de entrada, de helicasa o sitio de entrada interno a ribosomas; u otros inhibidores de la replicación del HCV, tales como GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. Para consultar otros detalles, véanse S. Tan; A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and
20 Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002). Preferentemente, un compuesto, o una composición farmacéutica, de la presente invención se co-administra, o se usa en combinación, con interferón PEGilado (por ejemplo, interferón alfa-2a o 2b PEGilado) y ribavirina. También
25 se puede usar ritonavir u otro inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa para mejorar la farmacocinética del compuesto de la presente invención. El paciente bajo tratamiento preferentemente está infectado con el genotipo-1 del HCV (por ejemplo, el genotipo 1a o 1b). Los pacientes infectados con otros genotipos del HCV, tales como los genotipos 2, 3,

4, 5 ó 6, también pueden ser tratados con un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra forma de realización, la invención provee un método como se describió precedentemente, que además comprende administrar otro inhibidor de proteasa del HCV, un inhibidor de una polimerasa del HCV, un inhibidor de una helicasa del HCV o un inhibidor del sitio interno de interno al ribosoma (IRES), tal como telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, interferón PEGilado, otro agente anti-viral, anti-bacteriano, anti-fúngico o anti-canceroso, o un modulador inmune y/o que además comprende un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas formas de realización, el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa es ritonavir.

Una forma de realización adicional de la presente invención incluye métodos de tratamiento de muestras biológicas que comprenden poner muestras biológicas en contacto con los compuestos de la presente invención.

Otro aspecto adicional de la presente invención es un proceso para preparar cualquiera de los compuestos de se indican en la presente empleando cualquiera de los medios que se indican en la presente.

Definiciones

A continuación se indican las definiciones de diferentes términos que se usan para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se limite de otra manera en casos específicos, ya sea en forma individual o como parte de un grupo más grande. La cantidad de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo se puede indicar con el prefijo " C_x-C_y ," donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el sustituyente.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual se refiere dicho prefijo está sustituido con uno o varios radicales halógeno seleccionados de forma independiente

entre sí. Por ejemplo, "haloalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical hidrógeno es reemplazado por un radical halógeno.

Si un elemento conector en una estructura representada está "ausente", entonces el elemento de la izquierda en la estructura representada está ligada directamente al elemento de la derecha en la estructura representada. Por ejemplo, si una estructura química se representa como X-L-Y en donde L está ausente, entonces la estructura química es X-Y.

El término "alquilo" como se lo usa aquí, refiere un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente entre 1 y 20 átomos de carbono.

10 Por ejemplo, "C₁-C₆ alquilo" o "C₁-C₈ alquilo" contiene de uno a seis, o de uno a ocho, átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "alquenilo" como se lo usa aquí, denota un radical hidrocarburo de 15 cadena lineal o ramificada que contiene una o más uniones dobles y típicamente entre 2 y 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "C₂-C₆ alquenilo" o "C₂-C₈ alquenilo" contiene entre dos y seis, o entre dos y ocho átomos de carbono, respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

20 El término "alquinilo" como se lo usa aquí, denota un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene una o más uniones triples y típicamente entre 2 y 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "C₂-C₆ alquinilo" o "C₂-C₈ alquinilo" contiene entre dos y seis, o entre dos y ocho, átomos de carbono, respectivamente. Grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 25 heptinilo, octinilo y similares.

El término "alquileno" refiere a un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarburo saturada de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente entre 1 y 20 átomos de carbono, más típicamente entre 1 y 8 átomos de carbono, y aun más

típicamente entre 1 y 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

- El término "alquilenilo" refiere a un grupo hidrocarburo divalente no saturado el cual puede ser lineal o ramificado y el cual tiene el menos una unión carbono-carbono doble. Un grupo alquilenilo típicamente contiene entre 2 y 20 átomos de carbono, más típicamente entre 2 y 8 átomos de carbono, y aun más típicamente entre 2 y 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquilenilo incluyen $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, y $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

- El término "alquinileno" refiere a un grupo hidrocarburo no saturado divalente el cual puede ser lineal o ramificado y el cual tiene al menos una unión carbono-carbono triple. Grupos alquinileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, y $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

- El término "cicloalquilo" denota un grupo monovalente derivado de un compuesto anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2,2,1] heptilo, y biciclo [2,2,2] octilo y similares.

- Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" o "carbociclilo" refieren a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, "cicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "cicloalquilenilo" o "cicloalquinilo") o completamente no saturado (por ejemplo, "arilo") que contiene cero heteroátomos del anillo y típicamente entre 3 y 18 átomos de carbono del anillo. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un anillo simple, o dos o más anillos fusionados, o anillos con un puente o espiro. Un carbociclilo puede contener, por ejemplo, entre 3 y 14 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_{14} carbociclilo, tal como C_3 - C_{14} cicloalquilo), entre 3 y 10 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_{10} carbociclilo, tal como C_3 - C_{10} cicloalquilo), entre 3 y 8 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_8 carbociclilo, tal como C_3 - C_8 cicloalquilo), o entre 3 y 6 miembros del anillo (por ejemplo, C_3 - C_6 carbociclilo,

tal como C₃-C₆cicloalquilo). Un carbociclilo sustituido puede tener tanto geometría cis como trans. Los ejemplos representativos de grupos carbociclilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, indenilo, isoindenilo, biciclododecanilo, antracenilo, fenantreno, benzonafternilo (también conocido como "fenalenilo"), decalinilo, y norpinanilo y similares. Un grupo carbociclilo se puede unir a la porción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

- 10 El término "arilo" refiere a un carbociclilo aromático que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono del anillo. Ejemplos no limitantes de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, antracenilo, y indenilo y similares. Un grupo arilo se puede conectar con la porción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

- 15 El término "aralquilo" o "arilalquilo" refiere a un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares.

- El término "heteroarilo" significa un heterociclilo aromático que contiene típicamente entre 5 y 18 átomos del anillo. Un heteroarilo puede ser un anillo simple, o dos o más anillos fusionados. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de cinco miembros incluyen imidazolilo; furanilo; tiofenilo (o tienilo o tiofuranilo); pirazolilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, y 1,3,4-oxadiazolilo; y isotiazolilo. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de seis miembros incluyen piridinilo; pirazinilo; pirimidinilo; piridazinilo; y 1,3,5-, 1,2,4-, y 1,2,3-triazinilo. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de anillos fusionado de 6/5 miembros incluyen benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo. Ejemplos no limitantes de heteroarilos de anillo fusionado de 6/6 miembros incluyen quinolinilo; isoquinolinilo; y benzoxazinilo (incluyendo cinnolinilo y quinazolinilo).
- 20
- 25

El término "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" refiere a un residuo alquilo unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo,

pirimidiniletilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" refiere a un anillo no aromático de 3-, 4-, 5-, 6- o 7- miembros o un sistema fusionado bi o tricíclico, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene entre 0 y 1 uniones dobles y cada anillo de 6 miembros tiene entre 0 y 2 uniones dobles, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, (iv) el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, y (v) cualquiera de los anillos precedentes se puede fusionar a un anillo benceno. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo y similares.

Los términos "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterociclilo" refieren a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "heterocicloalqueno" o "heterocicloalquinilo") o completamente no saturado (por ejemplo, "heteroarilo") que contiene típicamente entre 3 y 18 átomos del anillo, donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre), siendo el resto de los átomos del anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heterociclilo se puede unir a la porción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible del grupo, siempre que dé como resultado una molécula estable. Un heterociclilo puede ser, sin limitación, un anillo simple, el cual contiene típicamente entre 3 y 14 átomos del anillo, entre 3 y 8 átomos del anillo, entre 3 y 6 átomos del anillo, o entre 5 y 6 átomos del anillo. Ejemplos no limitantes de heterociclilos de anillo simple incluyen furanilo, dihidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo, piranilo,

- dihidropiraniilo, piridinilo, piperidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, isoxazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, o diazepinilo. Un heterociclilo también puede incluir, sin limitación, dos o más anillos fusionados, tal como, por ejemplo, naftiridinilo,
- 5 tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, o piridopirimidinilo. Un heterociclilo puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, los átomos de azufre se oxidan a SO o SO₂. El/los átomo/s de nitrógeno en un heterociclilo se pueden o no cuaternizar, y se pueden o no oxidar a N-óxido. Además, el/los heteroátomo/s de nitrógeno se pueden o no proteger con N.
- 10 Los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido," "alquenilo opcionalmente sustituido," "alquinilo opcionalmente sustituido", "carbociclo opcionalmente sustituido," "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido," "heterociclo opcionalmente sustituido," y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido como se lo usa aquí, refiere a grupos que se sustituyen o no se sustituyen
- 15 mediante el reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a:
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, hidroxí protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,
 - NO₂, -CN, CF₃, N₃,
 - 20 -NH₂, amino protegido, -NH alquilo, -NH alquenilo, -NH alquinilo, -NH cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterociclo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,
 - O- alquilo, -O- alquenilo, -O- alquinilo, -O- cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclo,
 - 25 -C(O)- alquilo, -C(O)- alquenilo, -C(O)- alquinilo, -C(O)- cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo,
 - CONH₂, -CONH- alquilo, -CONH- alquenilo, -CONH- alquinilo, -CONH- cicloalquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo,

- OCO₂- alquilo, -OCO₂- alquenilo, -OCO₂- alquinilo, -OCO₂- cicloalquilo, -OCO₂- arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH- alquilo, -OCONH- alquenilo, -OCONH- alquinilo, -OCONH- cicloalquilo, -OCONH- arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterocicloalquilo,
- 5 -NHC(O)- alquilo, -NHC(O)- alquenilo, -NHC(O)- alquinilo, -NHC(O)- cicloalquilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂- alquilo, -NHCO₂- alquenilo, -NHCO₂- alquinilo, -NHCO₂- cicloalquilo, -NHCO₂- arilo, -NHCO₂- heteroarilo, -NHCO₂- heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquilo, -NHC(O)NH- alquenilo, -NHC(O)NH- alquenilo, -NHC(O)NH- cicloalquilo, -NHC(O)NH-arilo, -
- 10 NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alquilo, -NHC(S)NH- alquenilo, -NHC(S)NH- alquinilo, -NHC(S)NH- cicloalquilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alquilo, -NHC(NH)NH- alquenilo, -NHC(NH)NH- alquenilo, -NHC(NH)NH- cicloalquilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-
- 15 alquilo, -NHC(NH)- alquenilo, -NHC(NH)- alquenilo, -NHC(NH)- cicloalquilo, -NHC(NH)- arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo,
- C(NH)NH- alquilo, -C(NH)NH- alquenilo, -C(NH)NH- alquinilo, -C(NH)NH- cicloalquilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo,
- S(O)- alquilo, -S(O)- alquenilo, -S(O)- alquinilo, -S(O)- cicloalquilo, -S(O)-arilo, -
- 20 S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo -SO₂NH₂, -SO₂NH- alquilo, -SO₂NH- alquenilo, -SO₂NH- alquinilo, -SO₂NH- cicloalquilo, -SO₂NH- arilo, -SO₂NH- heteroarilo, -SO₂NH- heterocicloalquilo,
- NHSO₂- alquilo, -NHSO₂- alquenilo, -NHSO₂- alquinilo, -NHSO₂- cicloalquilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo,
- 25 -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -alquilo, -alquenilo, -alquinilo, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbociclo, -heterociclo, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S- alquilo, -S- alquenilo, -S- alquinilo, -S- cicloalquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

Se sobreentiende que los arilos, heteroarilos, carbocíclicos, heterocíclicos, alquilos y semejantes también pueden estar sustituidos.

Los términos "halo" o "halógeno" tal como se usan en la presente, se refieren a un átomo que se selecciona entre flúor, cloro, bromo e iodo.

- 5 El término "sujeto" tal como se usa en la presente se refiere a un animal. Un sujeto se refiere entonces, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayos y similares. Preferentemente el sujeto es un ser humano. Cuando el sujeto es un ser humano, dicho sujeto puede ser un paciente o una persona saludable.

- 10 El término "grupo activador de hidroxilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil conocido en la técnica por activar un grupo hidroxilo de modo que el mismo saldrá durante los procedimientos de síntesis tales como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los ejemplos de grupos activadores de hidroxilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

- 15 El término "grupo saliente", o "LG", tal como se usa en la presente, se refiere a cualquier grupo que sale en el transcurso de una reacción química que comprende al grupo e incluye, pero en un sentido no limitativo, por ejemplo, grupos halógeno, brosilato, mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato.

- 20 El término "hidroxilo protegido," como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, incluyendo, por ejemplo, grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

- 25 El término "grupo protector de hidroxilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil conocido en la técnica por proteger a un grupo hidroxilo contra reacciones indeseadas durante los procedimientos de síntesis. Luego de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo protector de hidroxilo, tal como se describe en la presente, se puede eliminar en forma selectiva. Los grupos protectores de hidroxilo conocidos en la técnica se describen en forma general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica), 3ra

edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoílo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil-etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencildifenilmetilo, trifenilmetil (tritilo), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, metansulfonilo, para-toluensulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención comprenden acetilo (Ac o $-C(O)CH_3$), benzoílo (Bz o $-C(O)C_6H_5$) y trimetilsililo (TMS o $-Si(CH_3)_3$).

El término "grupo protector de amino", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil conocido en la técnica por proteger a un grupo amino contra reacciones indeseadas durante los procedimientos de síntesis. Luego de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo protector de amino, tal como se describe en la presente, se puede eliminar en forma selectiva. Los grupos protectores de amino conocidos en la técnica se describen en forma general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica), 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero en un sentido no limitativo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

El término "amino protegido", como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se definió anteriormente.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-N(R_a R_b)$, donde R_a y R_b son, de manera independiente, H o alquilo.

El término "acilo" incluye residuos que derivan de ácidos, que incluyen, pero en un sentido no limitativo, ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos

sulfónicos y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfinilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Los ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo y similares.

- 5 Tal como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de los compuestos preparados de acuerdo con el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico válido, apropiadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin provocar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y semejantes, y que son compatibles con
- 10 una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en S. M. Berge, *et al.* se describen con detalles sales farmacéuticamente aceptables J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante los procedimientos finales de aislamiento y purificación de los compuestos de la invención, o por separado mediante reacción de la
- 15 función base libre con un ácido orgánico apropiado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en un sentido no limitativo, las sales de adición ácida no tóxicas o sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido
- 20 cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos que se usan en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero en un sentido no limitativo, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato,
- 25 iodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato,

pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinos térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, o sales de magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando fuera apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y cationes amina que se forman usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Según se usa en la presente, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos obtenidos por el proceso de la presente invención que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal del mismo. Los grupos éster apropiados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcandioico, donde se prefiere que cada unidad alquilo o alquenoilo no tenga más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero en un sentido no limitativo, formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "prodrogas farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en la presente, se refiere a las prodrogas de los compuestos obtenidos por el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico válido, apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y de animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida, y similares, con una proporción razonable de relación beneficio/riesgo, y efectivas para el uso que se pretende, así como las formas zwitteriónicas, cuando es posible, de los compuestos de la presente invención. "Prodroga", en el contexto de la presente se refiere a un compuesto, que se puede convertir *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) para dar cualquier compuesto que responda a las fórmulas de la presente invención. En la técnica se conocen diversas formas de prodrogas o profármacos, por ejemplo, los que se analizan en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, (Diseño de prodrogas, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.),

Methods in Enzymology (Métodos en enzimología, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, (Diseño y aplicación de prodrogas, libro de diseño y desarrollo de drogas) Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver*
5 *Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 y sig. (1988); Higuchi y Stella (eds.) *Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems* (Prodrogas como nuevos sistemas de administración), American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "*Hidrólisis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and enzymology*, (Hidrólisis en el metabolismo de drogas y prodrogas: química,
10 bioquímica y enzimología)" John Wiley y Sons, Ltd. (2002).

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen prodrogas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención y métodos de tratamiento de infecciones virales que comprenden la administración de las mismas. Por ejemplo, los compuestos de la invención que contienen grupos amino, amido,
15 hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en prodrogas. Las prodrogas incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido se une covalentemente, a través de un enlace amida o éster, a un grupo hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos de la invención. Los residuos de aminoácido incluyen, pero en un sentido no
20 limitativo, los 20 aminoácidos naturales que se designan comúnmente mediante símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y sulfona de metionina. También están abarcados otros tipos de prodrogas. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o
25 ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar usando grupos que incluyen, pero en un sentido no limitativo, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se expone en *Advanced Drug Delivery Reviews* (Resúmenes de administración de drogas avanzado), 1996, 19, 1 15.

Las prodrogas de carbamato de grupos hidroxilo y amino también están incluidas, como así también las prodrogas de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También está incluida la derivatización de los grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero en un sentido no limitativo, funciones éter, amino, ácido carboxílico, o en donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió más arriba. Las prodrogas de este tipo se describen en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos grupos de prodrogas pueden incorporar grupos que incluyen, pero en un sentido no limitativo, funciones éter, amina y ácido carboxílico.

Las combinaciones de sustituyentes y variables vislumbradas por esta invención son solamente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la elaboración y que conservan la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente como para ser útiles para los propósitos que se detallan en la presente (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Según se usa en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un transportador, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación no tóxica, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo como polvos, ungüentos o gotas), bucal, o como un aerosol oral o nasal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener los diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcohol u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, polisorbato, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), mono- o diglicéridos, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, antioxidantes, agentes endulzantes, saborizantes y aromatizantes. La forma de dosificación líquida también se puede encapsular en una cápsula de gelatina, en donde un compuesto de la presente invención se puede disolver en un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene, por ejemplo, uno o más agentes solubilizantes (por ejemplo, polisorbato 80 y mono y diglicéridos) y otros excipientes adecuados (por ejemplo, un antioxidante tal como palmitato de ascorbilo o un agente edulcorante o saborizante).

Los preparados inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas o al aceite se pueden formular de acuerdo con el arte conocido usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o solvente aceptable para uso parenteral, no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono

o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de los inyectables se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Para prolongar el efecto de una droga, frecuentemente es deseable demorar la absorción de la droga de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede
5 efectuar usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. Entonces, la velocidad de absorción de la droga depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción demorada de una droga administrada en forma parenteral se lleva a cabo por medio de la disolución o dispersión de la droga en un
10 vehículo oleoso. La presente invención también contempla formas de liberación inmediata.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes apropiados tales como manteca de cacao,
15 polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal y que por lo tanto se van a fundir en el recto o la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o
20 azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, etcétera.

Los compuestos activos también pueden estar en una forma microencapsulada con uno o más de los excipientes que se acaban de mencionar.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como
25 recubrimientos entéricos, recubrimientos para controlar la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte como por ejemplo sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de

dosificación también pueden comprender, al igual que en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de tabletas y otros coadyuvantes para formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes reguladores del pH.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, atomizados, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o solución amortiguadora de pH que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas para los ojos, ungüentos, polvos y soluciones.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicatos, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además los propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proveer al cuerpo una administración controlada de un compuesto. Dichas formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dosificando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden utilizar mejoradores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales se tratan o previenen en un sujeto, tal como un humano u otro animal, administrándole al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo), en dichas cantidades y durante dichos tiempos como sea necesario para conseguir el resultado deseado. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención, como se usa en la presente, significa una cantidad suficiente del compuesto de modo de disminuir la carga viral en un sujeto y/o disminuir los síntomas de HCV en el sujeto. Como está bien entendido en las artes médicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención estará en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

Actividad antiviral

Una cantidad o dosis inhibidora de los compuestos de la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, como alternativa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg. Las cantidades o dosis inhibidoras también dependerán de la vía de administración, así como de la posibilidad de coadministración con otros agentes.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales se tratan o previenen en un sujeto, tal como un ser humano o mamífero inferior, administrándole al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención como agente anti hepatitis C, en dichas cantidades y durante dichos tiempos como sea necesario para conseguir el resultado deseado. Un método adicional de la presente invención es el tratamiento de las muestras biológicas con una cantidad inhibidora de un compuesto de la composición de la presente invención en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para lograr el resultado deseado.

El término "cantidad eficaz como agente antiviral anti-hepatitis C" de un compuesto de la invención, en el contexto de la presente, significa una cantidad suficiente del compuesto de modo de disminuir la carga viral en una muestra biológica o en un sujeto.

Como está bien entendido en las artes médicas, una cantidad eficaz como agente anti-hepatitis C de un compuesto de esta invención estará en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término "cantidad inhibidora" de un compuesto de la presente invención significa
5 una cantidad suficiente para disminuir la carga viral de hepatitis C en una muestra biológica o un sujeto. Se podrá comprender que cuando dicha cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención es administrada a un sujeto, se hará con una relación de riesgo/beneficio razonable para cualquier tratamiento médico según lo determine un médico. El término "muestra(s) biológica(s)" tal como se usa en la presente, significa una
10 sustancia de origen biológico que se usa para su administración a un sujeto. Los ejemplos de muestras biológicas incluyen, pero en un sentido no limitativo, sangre y componentes de la misma tales como plasma, plaquetas, subpoblaciones de células sanguíneas y similares; órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, y similares; espermatozoides y óvulos; médula ósea y componentes de la misma; o células madre. Por
15 consiguiente, otra forma de realización de la presente invención es un método para tratar una muestra biológica poniendo dicha muestra biológica en contacto con una cantidad inhibidora de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

Ante la mejora de la condición del sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera
20 necesario. A continuación, se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, del nivel al que se detuvo la condición mejorada en donde se han aliviado los síntomas a un nivel deseado, o si el tratamiento se debería interrumpir. El sujeto puede, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

25 Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. La dosis inhibidora específica para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está

tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se está empleando; la composición específica que se está empleando; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico que se está empleando; la duración del tratamiento; las drogas que se utilizan en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico que se está empleando; y otros factores bien conocidos en la ciencia médica.

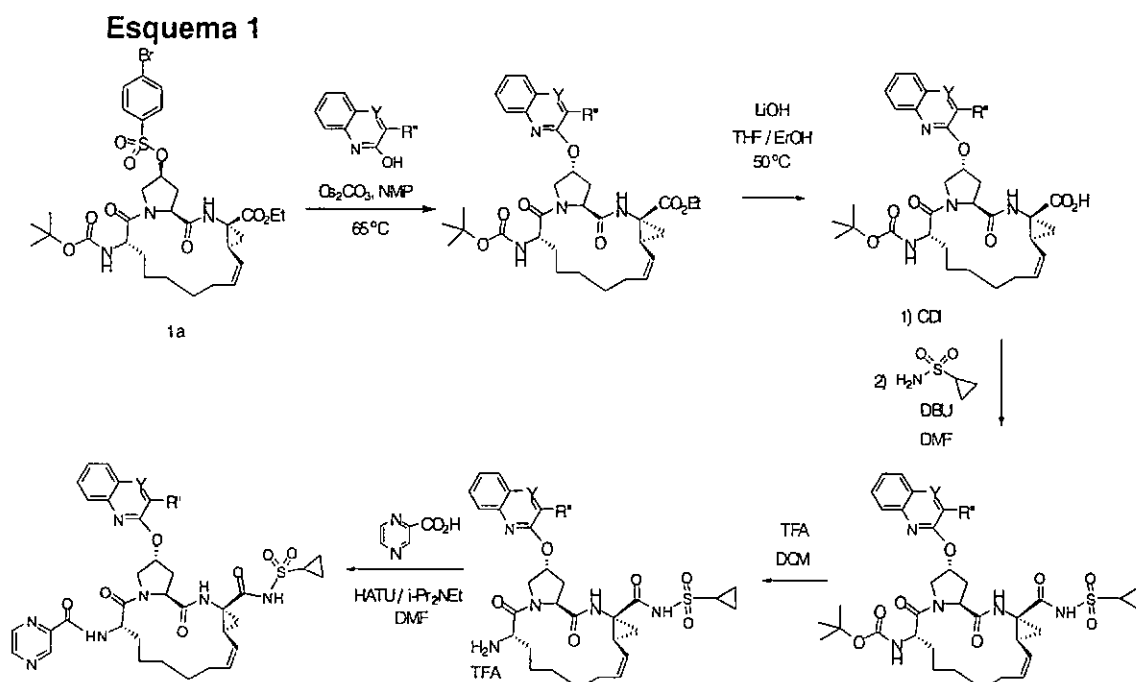
La dosis inhibidora diaria total de los compuestos de esta invención se administra a un sujeto en una única dosis o en dosis divididas que pueden comprender cantidades de, por ejemplo, entre 0,01 y 50 mg/kg de peso corporal o más habitualmente entre 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para conformar la dosis diaria. En una forma de forma de realización, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1.000 mg del o de los compuestos de la presente invención por día en dosis únicas o múltiples. En otra forma de realización, el régimen de tratamiento comprende la administración aun paciente que necesita de dicho tratamiento de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 6000 mg de un o más compuestos de esta invención por día en una sola dosis o en múltiples dosis, ya sea con o sin un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa tal como ritonavir. Una dosis diaria adecuada para el inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa (por ejemplo, ritonavir) co-administrado puede variar en un rango, en un sentido no limitativo, entre 10 y 200 mg. Preferentemente, se administra uno o más compuestos de la presente invención, o una combinación de uno o más compuestos de la invención, y ritonavir, una vez por día o dos veces por día para lograr la cantidad de dosis diaria deseada. Por ejemplo, cuando se usa sin ritonavir, se puede administrar un compuesto de la presente invención a un paciente dos veces por día con a una dosis diaria total de 4000, 4200, 4400, 4600, 4800 o 5000 mg. Como otro ejemplo, cuando se usa en combinación con ritonavir, se puede

administrar un compuesto de la presente invención a un paciente una vez o dos veces por día con una dosis diaria total de 200, 400, 600 ú 800 mg, donde la cantidad de ritonavir puede comprender 25, 50 ó 100 mg por administración.

Métodos de síntesis

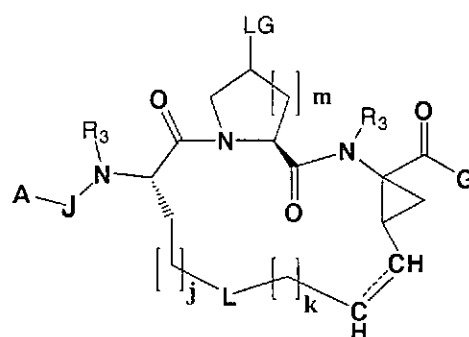
- 5 Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor con relación a los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos por medio de los que se pueden preparar los compuestos de la invención.

Las definiciones de las variables en las estructuras indicadas en los esquemas de la presente son comparables a las posiciones correspondientes en las fórmulas delineadas en la presente.



- En el Esquema 1 se describe la síntesis de diversos compuestos de la invención. El material de partida fue desplazado en los grupos salientes por reacción con un nucleófilo para proporcionar un macrociclo sustituido con un nucleófilo. La hidrólisis
- 15 básica del éster en el ácido fue seguido por acoplamiento de un derivado sulfonamida. A continuación, se desprotegió el nitrógeno protegido y se sustituyó por otro grupo.

En un aspecto, la invención provee un método para producir un compuesto de fórmula I, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



(II);

donde,

J se encuentra ausente, o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno
opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-
5 C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, o -N(R₃)-;

A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o
alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados
entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente
10 sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

G es -E-R₅;

donde E se encuentra ausente; o es alquileo opcionalmente sustituido,
alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con
0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o -O-, -S-, -N(R₃)-, -N(R₃)S(O_p)-, -
15 N(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)S(O_p)-, -OS(O_p)-, -C(O)S(O_p)-, o -C(O)N(R₃)S(O_p)-;

p es 0, 1, o 2;

R₅ es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente
sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3
heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido,
heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo
20 opcionalmente sustituido;

Cada R_3 y R_4 se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo
5 opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

L se encuentra ausente o se selecciona entre alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

$j = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$;

10 $k = 0, 1, 2, \text{ o } 3$;

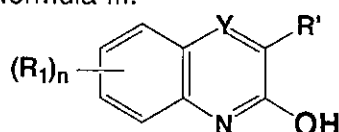
$m = 0, 1, \text{ o } 2$;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

==== denota una unión carbono-carbono simple o doble; y

LG es un grupo saliente;

15 con un compuesto de fórmula III:



(III);

donde:

Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$,
20 $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)(\text{SO}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- 25 (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o

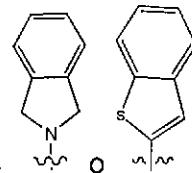
(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

Y es N o $C(R'')$;

10

donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente



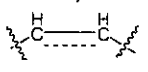
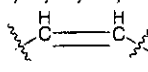
sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es ;

además siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;

donde si Y es $-C(R'')$, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos se sustituye opcionalmente;

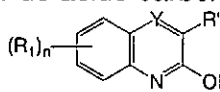
donde A, R_1 , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo; para de esa manera producir un compuesto de fórmula I o I'.

Un compuesto de fórmula I también se puede producir de acuerdo con el proceso ilustrado en el Esquema 2, donde A, J, L, G, Y, R' , R_1 , R_3 , n, m, j, y k se definen

precedentemente, y  es , y donde Q es halógeno o un grupo saliente, PG y PG_N son cada uno independientemente un grupo protector de amino, y PG_C

25

es un grupo protector de ácido carboxílico. El compuesto **(b)** también se puede preparar haciendo reaccionar

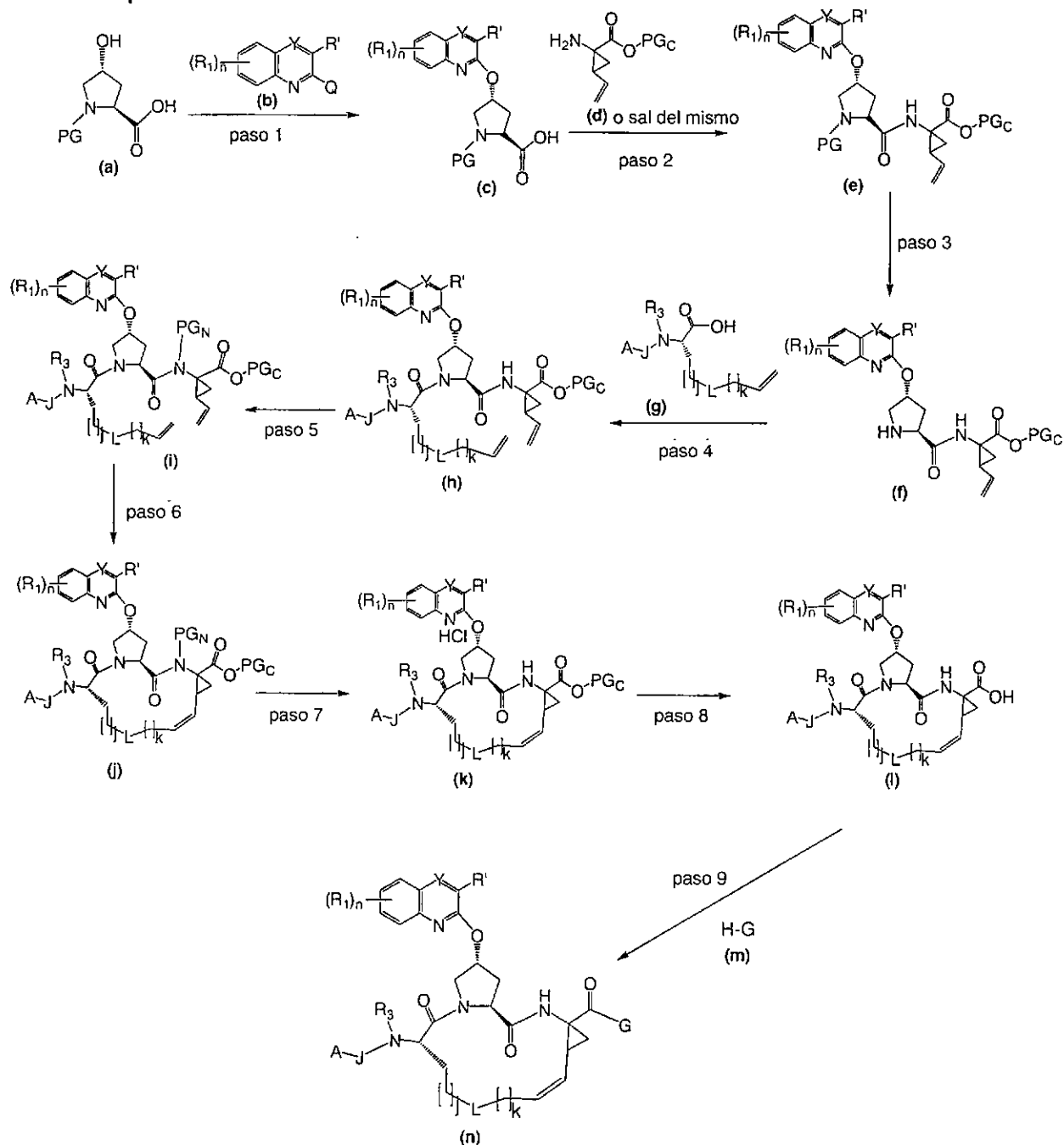


con un agente de halogenación tal como POCl_3 .

Ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino incluyen $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxicarbonilo (por ejemplo, tert-butoxicarbonilo o Boc), carboxibencilo, p-metoxibencilcarbonilo, 9-

- 5 fluorenilmetiloxycarbonilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p-metoxifenilo, benzoilo, o tosilo o otras sulfonamidas adecuadas. Ejemplos no limitantes de grupos protectores de ácido carboxílico incluyen $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo (por ejemplo, tert-butilo, metilo o etilo), bencilo, o sililo, todos los cuales protegen las porciones ácido carboxílico de forma de ésteres.

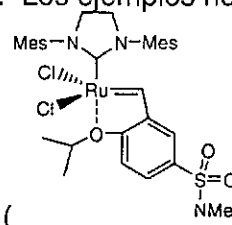
Esquema 2



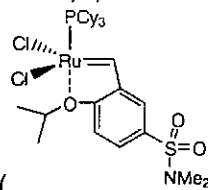
En el paso 1, el compuesto (a) reacciona con el compuesto (b) para formar el compuesto (c), donde dicha reacción se puede conducir, a modo de ejemplo no limitativo, en la presencia de ter-butóxido de sodio o ter-butóxido de potasio. Preferentemente, la reacción se conduce en la ausencia de cloruro de lantano. También se prefiere que el rendimiento de esta reacción sea de al menos 50%. Más preferentemente, el rendimiento de la reacción es de al menos 60%, 70% u 80%. Muy preferentemente, el rendimiento de

la reacción es de al menos 90%, 95% o 95%. El PG preferido es C₁-C₆alcoxycarbonilo, tal como ter-butoxicarbonilo o Boc.

Luego se puede hacer reaccionar el compuesto (c) con el compuesto (d), o una sal del mismo tal como la sal TsOH, para formar el compuesto (e) (paso 2), seguido por desprotección del grupo amino para crear el compuesto (f) o una sal del mismo (por ejemplo, la sal HCl) (paso 3). El PG_C preferido incluye, pero en un sentido no limitativo, C₁-C₆alquilo tal como etilo. A continuación, se puede hacer reaccionar el compuesto (f) con el compuesto (g) para formar el compuesto (h) (paso 4), que luego es amino-
 10 protegido para formar el compuesto (i) (paso 5) y luego es sometido a metatesis de cierre del anillo para formar el compuesto (j) (paso 6). El PG_N preferido incluye, pero en un sentido no limitativo, C₁-C₆alcoxycarbonilo, tal como ter-butoxicarbonilo o Boc. Los procesos generales para la metatesis de cierre de anillo (RCM) son bien conocidos en la técnica. Los procesos preferidos comprenden el uso de catalizadores de metales de transición, tales como los que se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 6.921.753 y
 15 en la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 20070043180. Los ejemplos no limitativos de



catalizadores adecuados incluyen el Catalizador Zhan-1B (



(

catalizadores adecuados incluyen el Catalizador Zhan-1B (

20 (j) conduce al compuesto (k) (o su base libre) (paso 7). En determinados casos, el compuesto (h) puede pasar directamente a la reacción de metatesis de cierre de anillo para obtener el compuesto (k) (o su base libre), sin los pasos de protección y desprotección del amino.

La porción de ácido carboxílico en el compuesto (**k**) puede ser desprotegido luego para formar el compuesto (**l**) (paso 8), que reacciona con el compuesto (**m**) para formar el compuesto (**n**) (paso 9). En el compuesto (**m**) G se define como $-E-R_5$, en donde E y R_5 son como se definieron precedentemente.

- 5 De manera similar se puede preparar un compuesto de la fórmula I', descrito en la presente, de acuerdo con el Esquema 2.

- Los compuestos que se describen en la presente contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos por medio de los procedimientos que se describen en la presente, o por medio de la separación de mezclas racémicas. La separación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de separación, por medio de cromatografía o por medio de cristalizaciones repetidas o mediante alguna combinación de estas técnicas que son conocidas por los especialistas en la técnica. Otros detalles con respecto a las separaciones se pueden encontrar en Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (Enantiómeros racematos y separaciones) (John Wiley & Sons, 1981).
- 10 20 Cuando los compuestos que se describen en la presente contienen dobles enlaces olefínicos, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, se incluyen también todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente solamente se selecciona a efectos de una mayor conveniencia, y no se pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por consiguiente un doble enlace carbono-carbono que se represente arbitrariamente en la presente como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.
- 25

- Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y posteriormente purificar por medio de un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta resolución o recristalización. Como podrá apreciar un especialista en la técnica, serán evidentes otros métodos de síntesis de los compuestos
- 5 de las fórmulas de la presente para un especialista en la técnica. Además, los diferentes pasos de síntesis se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Además, los solventes, las temperaturas, la duración de las reacciones, etc. que se ilustran en la presente solamente se ofrecen como ejemplos y los especialistas con conocimientos normales en la técnica reconocerán que las variaciones
- 10 en las condiciones de reacción permitirán producir los productos macrocíclicos con puentes deseados de la presente invención. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) que son útiles en la síntesis de compuestos son conocidos para un especialista en la técnica e incluyen, por ejemplo, los que se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic
- 15 Synthesis, 2da. Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Enciclopedia de reactivos para síntesis orgánica), John Wiley y Sons (1995), y las ediciones subsiguientes de los mismos.
- 20 Los compuestos de esta invención se pueden modificar agregando diversas funcionalidades por medio de las vías de síntesis que se describen en la presente para mejorar las propiedades de selectividad biológica. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica y pueden incluir las que aumentan la penetrancia biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), que
- 25 incrementan la disponibilidad oral, que incrementan la solubilidad para permitir la administración por inyección, que alteran el metabolismo y que alteran la velocidad de excreción.

La enumeración de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye las definiciones de dicha variable como cualquier grupo o combinación individual de los grupos enumerados. La enumeración de una forma de realización para una variable en la presente incluye dicha forma de realización como cualquier forma de realización individual o en combinación con cualquier otra forma de realización o porción de la misma.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor con relación a los siguientes ejemplos, que solamente se ofrecen a efectos ilustrativos y no de limitativo del alcance de la invención. Los siguientes ejemplos se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 o con el Esquema 2 descritos previamente. Para los especialistas en la técnica resultarán evidentes diferentes cambios y modificaciones de las formas de realización expuestas y dichos cambios y modificaciones incluyen, sin limitaciones, los que se relacionan con estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, que pueden se efectuar sin apartarse del espíritu de la invención y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-

14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

Ejemplo 1a. 2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo

Una solución de 6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo y DABCO

en tolueno se agitó a temperatura ambiente (rt). A esta solución se agregó una solución

de cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo en tolueno. Luego de completarse la adición la

mezcla de reacción se detuvo con carbonato de sodio acuoso al 10% y la mezcla se agitó por 15 min. Se agregó tetrahidrofurano y la mezcla se lavó con 0,5 M HCl, agua, y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida y se secó para dar el compuesto del título.

Ejemplo 1b.

6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-etilo (1b)

- 10 A una solución de compuesto 1a (15,0 g, 21,0 mmol) en NMP (55 ml) se agregó 3-cloroquinoxalin-2-ol (4,56 g, 25,3 mmol) seguido por Cs_2CO_3 (17,1 g, 52,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se particionó entre acetato de etilo (300 ml) y HCl 1 N (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido (6,2 g., 45% de rendimiento); MS(ESI): $m/z = 656,3$ [M+H]

Ejemplo 1c.

- 20 6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(3-fenilquinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-etilo(1c)
- 25 A un recipiente de microondas se agregó el producto de 1b (700 mg, 1,07 mmol), 2-(tributilestanil)benzo[d]tiazol (905 mg., 2,13 mmol), paladio-tetrakis(trifenilfosfino) (113 mg., 11 mmol) y dioxano (5 ml.). El recipiente se evacuó y se introdujo nitrógeno, lo cual se repitió dos veces. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 grados C por 1 hr. La reacción se diluyó con MeCN y se lavó 3 veces con hexano. La capa de MeCN se evaporó y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de

sílice (gradiente de CHCl_3 -EtOAc) para obtener el compuesto del título (692 mg., 86% de rendimiento). MS(ESI): $m/z = 755,2$ [M+H].

Ejemplo 1d.

ácido (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-6-(tert-
5 butoxycarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico(1d)

A una solución del producto de Ejemplo 1c (692 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml)
/ etanol (2,5 ml) / agua (2,5 ml.) se agregó hidróxido de litio monohidratado (154 mg., 3,7
mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C por una hora y se enfrió a temperatura
10 ambiente. Los solventes orgánicos se eliminaron mayormente bajo presión reducida,
EtOAc (100 ml.) se agregó y luego se lavó con HCl 1 N (30 ml.). La capa orgánica se
separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró bajo
presión reducida para dar 666 mg de producto 1d.

Ejemplo 1f.

15 A una solución del producto del Ejemplo 1d (666 mg, 0,92mmol) en 1,2-dicloroetano (9 ml)
se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (246 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
40 grados C por 2 horas. A la solución precedente luego se agregó la
ciclopropansulfonamida (184 mg, 1,52 mmol) seguida por DBU (0,23ml, 1,52 mmol). La
mezcla resultante se agitó a 40 grados C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con
20 EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (20 ml.) luego cloruro de sodio saturado (20 ml). La
capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo
presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de
sílice (CHCl_3 /EtOAc gradiente) para obtener el compuesto del título (322 mg, 38% de
rendimiento). MS (ESI): $m/z = 830,0$ [M+H].

25 **Ejemplo 2.** (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
(ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Ejemplo 2a.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 5 A una suspensión del producto de Ejemplo 1 (320 mg, 0,39 mmol) en EtOAc (3 ml) se agregó una solución 4 M de HCl en dioxano (1,9 ml, 7,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el sólido resultante se secó baso vacío para dar (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-
- 10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, ácido clorhídrico (295 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 2b.

- A una solución de Ejemplo 2a (28 mg, 0,037 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se agregó
- 15 ácido isonicotínico (5,0 mg, 0,040 mmol), HATU (16,7 mg, 0,044 mmol) y diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 hrs. y se evaporó. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 835,0 [M+H].

- 20 **Ejemplo 3. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

- El Ejemplo 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del
- 25 Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 2-fluorobenzoico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 851,9 [M+H].

Ejemplo 4. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

- 5 El Ejemplo 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 838,9 [M+H].

- 10 **Ejemplo 5. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

- El Ejemplo 5 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 849,9 [M+H].

- 20 **Ejemplo 6. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida**

- El Ejemplo 6 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido isoxazol-5-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 824,9 [M+H].

Ejemplo 7. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida

Ejemplo 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido tiazol-4-carboxílico. La purificación
5 del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): $m/z = 840,9$ [M+H].

Ejemplo 8. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Ejemplo 8 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico por ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con
15 acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): $m/z = 838,0$ [M+H].

Ejemplo 9. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 9 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del
20 Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico con ácido pirimidin-4-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): $m/z = 835,9$ [M+H].

Ejemplo 10. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 10 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico con ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-

Ejemplo 11. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-

El Ejemplo 11 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 2, reemplazando ácido isonicotínico con cloruro de 3-fluorobenzoilo. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título. MS (ESI): m/z = 838.0 [M+H].

Ejemplo 12a. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo (20,0 g, 26,8 mmol) en ácido acético (80 ml) agitando a 40 °C se agregó polvo de cinc (10,52 g, 166 mmol). Luego de completarse la adición la mezcla de reacción se agitó a 40 °C por 1 hora. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno, y se filtró a través de Celite. El licor madre se lavó con agua, HCl 1 N, y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El material filtrado luego se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título 12a (14,8 g, 97% de rendimiento).

Ejemplo 12b. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

- 5 Una solución de compuesto 12a (10,0 g, 17,6 mmol), carbonato de cesio (17,2 g, 52,8 mmol), y 2,3-dicloroquinoxalina (3,50 g, 17,6 mmol) en dimetilformamida (175 ml) se calentó a 70°C por 18 horas. Se agregó una porción adicional de 2,3-dicloroquinoxalina (0,70 g, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se particionó entre acetato de etilo
- 10 (300 ml) y HCl 1 N (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido (4,7 g., 37% de rendimiento); MS(ESI): m/z = 731,1 [M+H].

15 Ejemplo 12c.

- A un recipiente de microondas se agregó el producto de 12b (0,40 g 0,547 mmol), benzofuran-2-iltributilestanano (0,245 g., 0,602 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (50 mg, 0,055 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenil-6-fosfa-adamantano (32 mg, 0,11 mmol), bicarbonato de sodio (46 mg, 0,547
- 20 mmol) y dioxano (3 ml). El recipiente se evacuó y se introdujo nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 grados C por 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N seguido por cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo y
- 25 se lavó con hexano (cinco veces) y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de CHCl₃-EtOAc) para obtener el compuesto del título (386 mg., 87% de rendimiento). MS(ESI): m/z = 813,0 [M+H].

Ejemplo 13. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida.

5 **Ejemplo 13a.**

clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto del Ejemplo 12 (0,386 g, 0,475 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (2,4 ml) y HCl 4 N en dioxano (2,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente por una hora. La mezcla luego se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,338 mg, 100% de rendimiento).

Ejemplo 13b.

Una mezcla del producto de Ejemplo 13a (30 mg, 0,040 mmol), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (5,1 mg, 0,040 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,6 mg, 0,12 mmol), y HATU (18,3 mg, 0,048 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente por una hora y luego se evaporó. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título (14 mg, 42% de rendimiento). MS (ESI): $m/z = 822,0[M+H]$.

20 **Ejemplo 14. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 14 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 833,0 [M+H]$.

Ejemplo 15. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 5 El Ejemplo 15 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 821,1$ [M+H].

- 10 **Ejemplo 16. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

- Ejemplo 16 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del
15 Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 835,0$ [M+H].

- Ejemplo 17. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-**
20 **(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

- El Ejemplo 17 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 13, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido pirimidin-4-
25 carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 818,9$ [M+H].

Ejemplo 18. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-

14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-**1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

El Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación
5 del Ejemplo 12, reemplazando benzofuran-2-iltributilestanano con benzo[b]tiofen-2-iltributilestanano. La purificación del material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:2) dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 829,1 [M+H].

10 **Ejemplo 19. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida**

Ejemplo 19a.

clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto del Ejemplo 18 (0,296 g, 0,357 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (1,7 ml) y HCl 4 N en dioxano (1,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente por una hora. La mezcla luego se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título
20 (0,262 mg, 96% de rendimiento).

Ejemplo 19b.

Una mezcla del producto de Ejemplo 19a (30 mg, 0,039 mmol), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (5,0 mg, 0,039 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,2 mg, 0,118 mmol), y HATU (17,9 mg, 0,047 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se agitó a temperatura
25 ambiente por una hora y luego se evaporó. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título (18 mg, 53% de rendimiento). MS (ESI): m/z = 837,9[M+H].

Ejemplo 20. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

**(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación
5 del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 5-
metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de
fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 848,7 [M+H].

**Ejemplo 21. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
10 (ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 21 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación
del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1-metil-1H-
15 pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase
inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 836,9 [M+H].

**Ejemplo 22. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
20 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 22 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación
del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido 1,5-dimetil-
1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de
25 fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 851,0 [M+H].

**Ejemplo 23. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-**

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 23 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 19, reemplazando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico con ácido pirimidin-4-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 835,1 [M+H].

Ejemplo 24. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

Ejemplo 24a.

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfoniloxi)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

Una solución de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo (22,1 g, 44,8 mmol) y DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) en tolueno (88 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se agregó una solución de cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo 17,2 g, 67,2 mmol) en tolueno (44 ml). Luego de completarse la adición la mezcla de reacción se detuvo con carbonato de sodio acuoso al 10% (110 ml) y la mezcla se agitó por 15 min. Se agregó tetrahidrofurano (44 ml) y la mezcla se lavó con HCl 0,5 M, agua, y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (27,7 g, 87% de rendimiento), el cual se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 24b

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 24a (11,0 g, 15,4 mmol) en NMP (100 ml) se agregó fenantridin-6(5*H*)-ona (3,15 g, 16,2 mmol) seguida por Cs₂CO₃ (7,53 g, 23,1

- 5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55°C por cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se particionó entre acetato de etilo (250 ml) y solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (200 ml) seguida por salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida
- 10 para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido luego se disolvió en éter metílico t-butilico (200 ml), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se filtró. El material filtrado, que contenía el producto deseado, se concentró bajo presión reducida para obtener 7,95 g de producto 24b como un sólido; MS-DCI / NH₃: 671 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 24c

ácido (2*R*,6*S*,13*aS*,14*aR*,16*aS*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico (24c)

- A una solución del producto de Ejemplo 24b (7,8 g, 11,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml)
- 20 /etanol (40 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (0,84 g de hidróxido de litio en 40 ml de H₂O). La mezcla resultante se calentó a 50°C por dos horas y se enfrió a temperatura ambiente. Los solventes orgánicos se eliminaron mayormente bajo presión reducida, y el residuo resultante se acidificó con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera
- 25 (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo claro, el cual se secó adicionalmente en un horno de vacío a 45°C por 18 h para dar 7,5 g de producto 24c como un sólido amarillo claro; MS-DCI / NH₃: 643 (M+H)⁺.

Ejemplo 24d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 24c (7,46 g, 11,6 mmol) en DMF (80 ml) se agregó 1,1'-carbomildimidazol (5,64 g, 34,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. A la solución precedente luego se agregó ciclopropanesulfonamida (4,21 g, 34,8 mmol) seguida por DBU (5,73 ml, 36,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. A la mezcla de reacción se agregó EtOAc (200 ml), solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (200 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo / heptano) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6,40 g, 74% de rendimiento). MS (ESI): m/z = 746,1 [M+H].

Ejemplo 25. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Ejemplo 25a

Clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

A una suspensión del producto de Ejemplo 24 (0,35 g, 0,47 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó una solución 4 M de HCl en dioxano (0,6 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el sólido resultante se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0,32 g, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 25b.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 5 A una solución de Ejemplo 25a (320 mg, 0,47 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agregó ácido pirazincarboxílico (0,065 g, 0,52 mmol), HATU (214 mg, 0,56 mmol) y diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 h y luego se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso al 5 % y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó. El residuo se
- 10 purificó mediante cristalización a partir de acetato de etilo / hexano para dar el producto deseado (155 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco opaco.
- MS (ESI): m/z = 752,0 [M+H].

Ejemplo 26. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonylcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

15

Ejemplo 26a

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

20

El Ejemplo 26a se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24b, reemplazando el compuesto del Ejemplo 24a con el compuesto (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfonyloxi)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo, para dar el compuesto del título.

25

MS (DCI/NH₃): m/z = 683,0 [M+H]

Ejemplo 26b

ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico

El Ejemplo 26b se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24c, reemplazando compuesto 24b con compuesto 26a, para dar el compuesto del título.

MS (DCI/NH₃): m/z = 655,0 [M+H].

Ejemplo 26c.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

El compuesto del título del Ejemplo 26 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24, reemplazando compuesto 24c con compuesto 26b, para dar el compuesto del título.

MS (DCI/NH₃): m/z = 758,0 [M+H].

Ejemplo 27. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

Ejemplo 27 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): m/z = 754,2 [M+H].

Ejemplo 28. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

El Ejemplo 28 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

5 MS (ESI): $m/z = 755,1$ $[M+H]$.

Ejemplo 29. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

10 El Ejemplo 29 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 766,1$ $[M+H]$.

15 **Ejemplo 30. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida**

20 El Ejemplo 30 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido tiazol-5-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 757,1$ $[M+H]$.

25 **Ejemplo 31. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 31 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 2-fluorobenzoico. La

purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 768,1$ [M+H].

Ejemplo 32. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 32 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido piridazin-4-carboxílico.

La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 752,1$ [M+H].

Ejemplo 33. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 33 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido pirimidin-4-carboxílico.

La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 752,1$ [M+H].

Ejemplo 34. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 34 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa

eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 754,2$ [M+H].

Ejemplo 35. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-

5 **1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 35 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase

10 inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

MS (ESI): $m/z = 732,2$ [M+H].

Ejemplo 36. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-

15 **1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

El Ejemplo 36 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 25, reemplazando ácido 2-pirazincarboxílico con ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA dio el compuesto del título.

20 MS (ESI): $m/z = 768,1$ [M+H].

Ejemplo 37. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a, 14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

25 Ejemplo 37a.

5'-Fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato

A un recipiente de microondas se agregó ácido 2-(metoxicarbonil)fenilborónico (63,4 mg, 0,352 mmol), 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (77 mg, 0,35 mmol), diacetoxipaladio (0,93

mg, 4,1 μ mol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,47 mg, 8,45 μ mol). Se agregó etanol (1760 μ l) y carbonato de sodio (176 μ l, 0,352 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 100 °C por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: 9:1 hexano/acetato de etilo) para dar 5'-fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo (37a, 54,8 mg, 0,199 mmol, 56,6 % de rendimiento).

Ejemplo 37b.

2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona

10 A una solución del producto de Ejemplo 37a (5'-fluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo, 56,79 mg, 0,206 mmol) en metanol (9 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (15,6 mg, 0,015 mmol). El recipiente se equipó con un globo de hidrógeno y se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó, se diluyó con dimetilformamida, y se filtró. El material filtrado se concentró para dar 2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona (37b, 46,36 mg, 0,202 mmol, 98 % de rendimiento).

Ejemplo 37c.

2-Fluorofenantridin-6(5H)-ona

Una mezcla del producto de Ejemplo 37b (2-fluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona, 46,4 mg, 0,202 mmol), ácido acético (3 ml), y cinc (99 mg, 1,517 mmol) se calentó bajo reflujo a 130 °C por 1 h. La mezcla se diluyó con dimetilformamida y se filtró y el material filtrado se concentró para dar un sólido parduzco (100 mg). El sólido se particionó entre diclorometano/dimetilformamida (2/1, 50 ml) y carbonato de sodio (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10ml) y se concentró para dar 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (37c, 38,2 mg, 88% de rendimiento).

25 Ejemplo 37d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

El Ejemplo 37d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 37b, utilizando (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfonilo)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo
 5 en lugar de 1a, y utilizando 2-fluorofenantridin-6(5H)-ona (80c) en lugar de fenantridin-6(5H)-ona, para dar el compuesto del título en 48% de rendimiento.

Ejemplo 37e.

ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(ciclopentiloxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenantridin-6-
 10 iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico

Ejemplo 37e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 67c, utilizando el producto del Ejemplo 37d en lugar del producto del Ejemplo 24b.

Ejemplo 37f.

15 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo

El compuesto del Ejemplo 37 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la
 20 preparación de Ejemplo 24, utilizando el producto del Ejemplo 37e en lugar del producto del Ejemplo 24c (14,6 mg, 78% de rendimiento).

MS (ESI): m/z = 776,1 [M+H].

**Ejemplo 38. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de
 25 tert-butilo**

Ejemplo 38a.

5,5'-difluoro-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo

A 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzoceno (185,16 mg, 0,842 mmol) se agregó Pd_2dba_3 (23,12 mg, 0,025 mmol) y cobre en polvo (271 mg, 4,26 mmol). Se agregó dimetilsulfóxido (2,3 ml) y 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (0,122 ml, 0,842 mmol) y la mezcla se agitó con fuerza a 100 °C por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se filtró. El material filtrado se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró para dar un aceite amarillo (279,8 mg). Este aceite se utilizó sin purificación para la preparación de Ejemplo 38b.

Ejemplo 38b.

2,9-Difluoro-5-hidroxifenantridin-6(5H)-ona

Al producto del Ejemplo 38a (279,8 mg) se agregó metanol (7,5 ml) y paladio sobre carbono al 10% (76 mg, 0,071 mmol). El recipiente se equipó con un globo de hidrógeno y la mezcla se desgasificó y se llenó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno por 16 h, se diluyó con dimetilformamida y se filtró. El material filtrado se concentró para dar un sólido rojo. Este material se trituró con diclorometano/hexano (9/1) y se filtró para dar el compuesto del título (Ejemplo 38b, 43,15 mg, 0,175 mmol, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 38c.

2,9-Difluorofenantridin-6(5H)-ona

El Ejemplo 38c se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 37c, utilizando el producto del Ejemplo 38b en lugar del producto del Ejemplo 80b.

Ejemplo 38d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

El Ejemplo 38d se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 24c, utilizando el producto del Ejemplo 38c en lugar de fenantridin-6(5H)-ona.

Ejemplo 38e.

ácido (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico

El Ejemplo 38e se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de

- 5 Ejemplo 24c, utilizando el producto del Ejemplo 38d en lugar del producto del Ejemplo 24b.

Ejemplo 38f.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a, 15,16,16a-

- 10 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo

El Ejemplo 38 se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 24, utilizando el producto del Ejemplo 38e en lugar del producto del Ejemplo 24c.

MS (ESI): m/z = 782,1 [M+H].

- 15 **Ejemplo 39. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

- Se agregó etanol desgasificado con argón (0,8 ml) al producto del Ejemplo 24 (79,1 mg, 0,106 mmol) y catalizador de Crabtree (3,45 mg, 4,24 μ mol) (4 mol %) en una botella de
20 presión de 4 ml. El recipiente se roció tres veces con argón y luego se presurizó con hidrógeno (50 psi). La mezcla se calentó a 50 °C bajo hidrógeno y se agitó por 4,5 hr a 50 °C.

- La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo(1% TFA)/agua para dar el compuesto del título
25 como un sólido blanco (70,41 mg, 0,094 mmol, 89 % de rendimiento).

MS (ESI): m/z = 748,2 [M+H].

Ejemplo 40. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-

6-ilcarbamato de ciclopentilo

El Ejemplo 40 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 39, reemplazando el producto del Ejemplo 24 con el producto del Ejemplo 26.
MS (ESI): $m/z = 760,2$ [M+H].

- 5 **Ejemplo 41. (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-14a-(tiofen-2-il sulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

El Ejemplo 41 se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 24, reemplazando ciclopropansulfonamida con tiofen-2-sulfonamida.

- 10 MS (ESI): $m/z = 788,0$ [M+H].

Ejemplo 42. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

- 15 Ejemplo 42a.

ácido (S)-2-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)non-8-enoico.

Se suspende sal diciclohexilamina de ácido Boc-2(S)-amino-non-8-enoico en acetato de isopropilo, se lava varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y luego una vez con agua. El producto lavado, concentrado y luego disuelto nuevamente en acetato de

- 20 isopropilo, se hace reaccionar con HCl para dar sal HCl de ácido 2(S)-amino-non-8-enoico. Se disuelve ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, y N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) y se agita. Luego se agrega sal HCl de ácido 2(S)-amino-non-8-enoico, seguida por trietilamina, y se agita para dar el compuesto del título de Ejemplo 42a, el cual se cristaliza agregando HCl seguido por
- 25 agua.

Ejemplo 42b.

(1R,2S)-1-((2S,4R)-N-(tert-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)non-8-enoil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-

vinilciclopropancarboxilato de etilo

- Se hace reaccionar (2S,4R)-N-Boc-4-hidroxiprolina con 2-cloro-3-(tiofen-2-il)quinoxalina en NMP, en presencia de *t*-butóxido de sodio, para dar ácido (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico. Luego se
- 5 agrega éter metílico butílico terciario (MTBE) y agua. La capa acuosa se separa, se lava, y luego se agrega HCl, seguido por extracción con MTBE. El producto de la extracción se mezcla con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (CAS # 148893-10-1), y luego se hace reaccionar con sal tosilato de (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropancarboxilato de etilo en dimetilformamida (DMF) y tolueno. La reacción produce (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-
- 10 (etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo, el cual se extrae con MTBE y se lava con HCl, se extrae adicionalmente, se lava, se seca, y se disuelve en 2-propanol. Se agrega HCl a la solución de 2-propanol para dar (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-
- 15 vinilciclopropancarboxilato de etilo, el cual se cristaliza neutralizando con NaOH. Se mezcla (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de etilo, el compuesto del título de Ejemplo 42a, N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboximida, y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y se agita en DMF por horas, seguido por la adición de N,N-
- 20 dimetiletilendiamina. La reacción produce (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)non-8-enol)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de etilo, el cual se disuelve en acetato de isopropilo y se extrae con H₃PO₄ acuoso, y luego se extrae con K₂HPO₄ acuoso. El producto se hace reaccionar con di-tert-butildicarbonato en presencia de
- 25 dimetilaminopiridina, seguido por extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir el compuesto del título de Ejemplo 42b.
- Ejemplo 42c.

clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo

El producto del Ejemplo 42b se somete a metátesis de cierre de anillo en presencia de catalizador Zhan-B en tolueno para producir 6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butilo y 14a-etilo. El catalizador se puede detener con imidazol luego de la reacción.

10 El producto de anillo cerrado en tolueno se cambia de solvente a acetonitrilo, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno en dioxano y se calienta para producir el compuesto del título de Ejemplo 42c.

Ejemplo 42d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto aislado de Ejemplo 42c se mezcla con tetrahidrofurano, agua y LiOH·H₂O, y luego se calienta y se agita. La mezcla de reacción luego se enfría, se agrega con H₃PO₄ acuoso, NaCl acuoso y 2-metiltetrahidrofurano, y la capa orgánica se separa, se lava y se filtra. Se agrega MeCN a la capa orgánica concentrada, se calienta y se enfría, y luego se agrega dietilamina. La lechada se calienta y se enfría para formar sal

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de dietilamina, la cual lava adicionalmente y se seca.

La sal de dietilamina se mezcla con tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y H₃PO₄ acuoso. La capa orgánica se separa, se lava con NaCl acuoso, y luego se concentra y/o

purifica. El producto luego se mezcla con NMP, seguido por la adición de carbonildiimidazol (CDI) y luego 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Luego se agrega ciclopropilsulfonamida. La mezcla de reacción se agita por horas. Luego se agrega acetato de isopropilo, seguido por KH_2PO_4 acuoso y luego H_3PO_4 acuoso. La capa orgánica se aísla, se lava, y se purifica para producir el compuesto del título de Ejemplo 42d.

Ejemplo 43. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-3-metilisoxazol-5-carboxamida

El Ejemplo 43 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico en Ejemplo 43a para producir ácido (S)-2-(3-metilisoxazol-5-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 43.

Ejemplo 44. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

El Ejemplo 44 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico en Ejemplo 44a para producir ácido (S)-2-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 44.

Ejemplo 45. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 45 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 3-fluorobenzoico en Ejemplo 45a para producir ácido (S)-2-(3-fluorobenzamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 45.

Ejemplo 46. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 46 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido pirimidin-4-carboxílico en Ejemplo 46a para producir ácido (S)-2-(pirimidin-4-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 46.

Ejemplo 47. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-carboxamida

El Ejemplo 47 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido isoxazol-5-carboxílico en Ejemplo 47a para producir ácido (S)-2-(isoxazol-5-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 47.

Ejemplo 48. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 48 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de

Ejemplo 42, reemplazando ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico del Ejemplo 42a con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico en Ejemplo 48a para producir ácido (S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 42 para producir Ejemplo 48.

- 5 **Ejemplo 49. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida**

Ejemplo 49a.

- 10 ácido (S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoico.

Se suspende sal diciclohexilamina del ácido Boc-2(S)-amino-non-8-enoico en acetato de isopropilo, se lava varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y luego una vez con agua. El producto lavado, concentrado y luego diluido nuevamente en acetato de isopropilo, se hace reaccionar con HCl para producir sal HCl del ácido 2(S)-amino-non-8-enoico. Se disuelve ácido 5-metil-2-pirazincarboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimido, y

15 N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) y se agita. Luego se agrega sal HCl del ácido 2(S)-amino-non-8-enoico, seguida por trietilamina, y se agita para producir el compuesto del título de Ejemplo 49a, el cual se cristaliza agregando HCl seguido por agua.

- 20 Ejemplo 49b.

(1R,2S)-1-((2S,4R)-N-(tert-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo

Se hace reaccionar (2S,4R)-N-Boc-4-hidroxiprolina con 6-clorofenantridina en NMP, en presencia de *t*-butóxido de sodio, para producir ácido (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico. Luego se agrega éter metílico butílico terciario

25 (MTBE) y agua. La capa acuosa se separa, se lava, y luego se agrega HCl, seguido por la extracción con MTBE. El producto de la extracción se mezcla con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (CAS # 148893-10-1), y luego se hace reaccionar con sal tosilato de

- (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo en dimetilformamida (DMF) y tolueno. La reacción produce (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo, el cual se extrae con MTBE y se lava con HCl, se extrae adicionalmente, se lava, se seca y se disuelve en 2-propanol.
- Se puede agregar HCl a la solución de 2-propanol para producir (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo, el cual se cristaliza neutralizando con NaOH.
- Se mezcla (1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo, el compuesto del título de Ejemplo 49a, N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboximida, y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y se agita en DMF, seguido por la adición de N,N-dimetiletilendiamina. La reacción produce (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo, el cual se disuelve en acetato de isopropilo y se extrae con H₃PO₄ acuoso, y luego se extrae con K₂HPO₄ acuoso. El producto se hace reaccionar con dicarbonato de di-tert-butilo en presencia de dimetilaminopiridina, seguido por la extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir el compuesto del título de Ejemplo 49b.
- Ejemplo 49c.
- clorhidrato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo
- El producto del Ejemplo 49b se somete metátesis de cierre de anillo en presencia de catalizador Zhan-B en tolueno para producir 6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butilo y 14a-etilo. El catalizador se detiene con

imidazol luego de la reacción.

El producto de anillo cerrado en tolueno se cambia de solvente a acetonitrilo, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno en dioxano y se calienta para producir el compuesto del título de Ejemplo 49c.

5 Ejemplo 49d.

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El producto aislado de Ejemplo 49c se mezcla con tetrahidrofurano, agua y $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, y
10 luego se calienta y se agita. La mezcla de reacción luego se enfría, se agrega con H_3PO_4 acuoso, NaCl acuoso y 2-metiltetrahidrofurano, y la capa orgánica se separa, se lava y se filtra. Se agrega MeCN a la capa orgánica concentrada, se calienta y se enfría, y luego se agrega dietilamina. La lechada se calienta y se enfría para formar sal

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-Metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-
15 iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de, la cual se lava adicionalmente y se seca.

La sal de dietilamina se mezcla con tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y H_3PO_4 acuoso. La capa orgánica se separa, se lava con NaCl acuoso, y luego se concentra y/o purifica. El producto luego se mezcla con NMP, seguido por la adición de

20 carbonildiimidazol (CDI) y luego 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Luego se agrega ciclopropilsulfonamida. La mezcla de reacción se agita por horas. Luego se agrega acetato de isopropilo, seguido por KH_2PO_4 acuoso y luego H_3PO_4 acuoso. La capa orgánica se aísla, se lava y se purifica para producir el compuesto del título de Ejemplo 49d. El producto aislado se disuelve adicionalmente en acetato de isopropilo y luego la

25 solución se diluye con etanol. Se agrega agua a la solución resultante por porciones con tiempos de espera adecuados luego de cada adición para asegurar la desupersaturación.

La adición de agua se termina justo en el momento en el cual el sistema de solventes ternario se vuelve bifásico debido a la inmiscibilidad parcial del sistema de solventes de

acetato de isopropilo, etanol, agua. La lechada se agita por horas y luego el sólido se aísla mediante filtración y se seca para producir el hidrato cristalino del compuesto del título.

Ejemplo 50. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 50 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido - (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico en Ejemplo 50a para producir ácido (S)-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para producir Ejemplo 50.

Ejemplo 51. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 51 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en Ejemplo 51a para producir ácido (S)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para producir Ejemplo 51.

Ejemplo 52. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

El Ejemplo 52 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido 2-fluorobenzoico en Ejemplo 52a para producir ácido (S)-2-(2-fluorobenzamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para

producir Ejemplo 52.

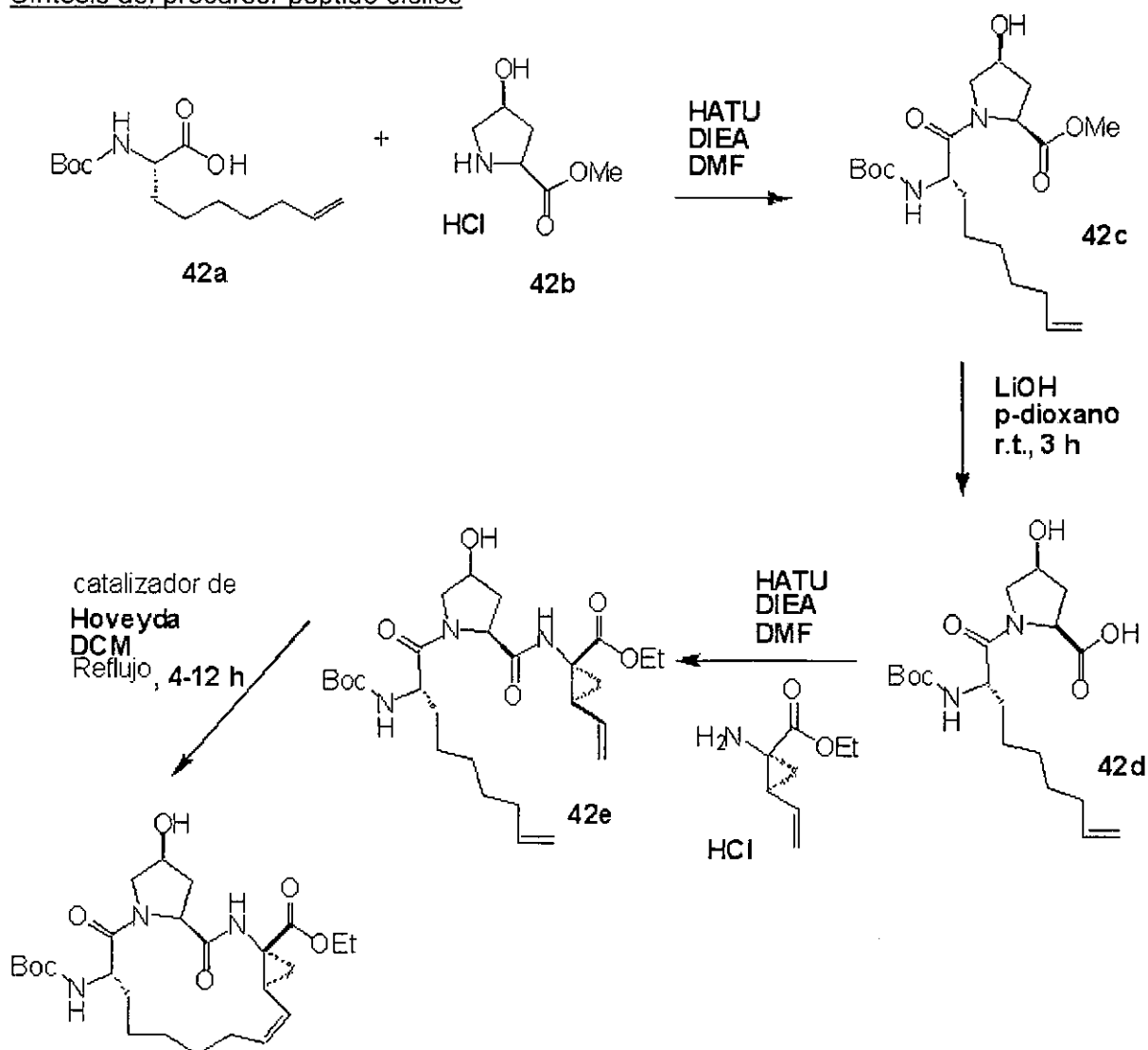
Ejemplo 53. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida

5 El Ejemplo 53 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 49, reemplazando ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico del Ejemplo 49a con ácido pirazincarboxílico en Ejemplo 53a para producir ácido (S)-2-(pirazin-2-carboxamido)non-8-enoico. Todos los pasos siguientes deben proceder de manera similar al Ejemplo 49 para producir Ejemplo 53.

10 **Ejemplo 54 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(tiazolo[4,5-c]quinolin-4-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo**

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromotiazol-4-carboxílico (0,521 g, 2,35 mmol),
15 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,514 g, 2,35 mmol), cloruro de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (0,060 g, 0,094 mmol), y carbonato de sodio (1,17 ml de una solución acuosa 2M) en tetrahidrofurano (12 ml) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla de reacción luego se calentó a 50 °C por otras 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con
20 diclorometano (120 ml) y dimetilformamida (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). El sólido resultante se aisló mediante filtración al vacío para dar el compuesto del título (0,251 mg, 53% de rendimiento, tiazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-ona).

Ejemplo 55

Síntesis del precursor péptido cíclico

A una solución de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenico **42a** (1,36g, 5 mol) y el éster metílico de cis-L-hidroxiprolina disponible en el comercio **42b** (1,09g, 6 mmol) en 15 ml DMF, se agregó DIEA (4 ml, 4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento se llevó a cabo a 0 °C a lo largo de un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, y luego se lavó con ácido cítrico al 5% 2x 20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO₃ 1M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evaporó, para dar el dipéptido **42c** (1,91g, 95,8%) el cual se identificó mediante HPLC (Tiempo de retención = 8,9 min, 30-70%, 90%B), y MS (encontrado 421,37, M+Na⁺).

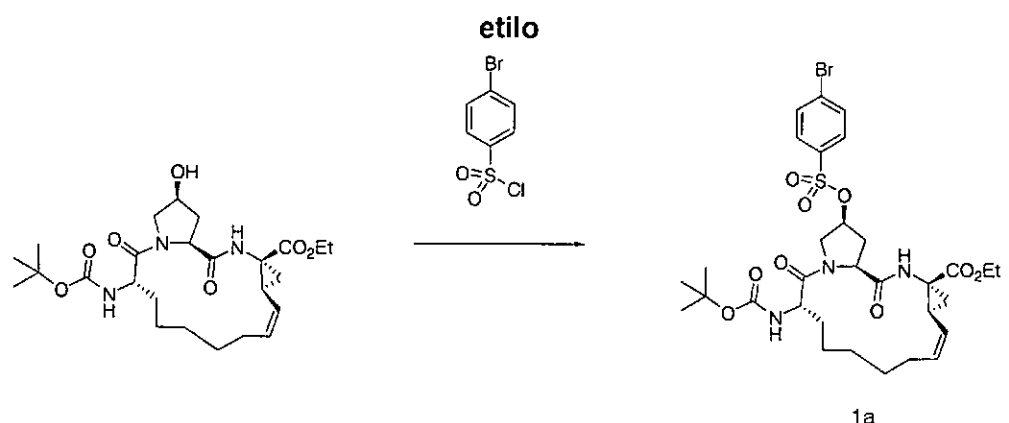
El dipéptido **42c** (1,91g) se disolvió en 15 ml de dioxano y 15 ml de solución acuosa 1 N de LiOH y la reacción de hidrólisis se llevó a cabo a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con 100 ml de EtOAc, y luego se lavó con agua 2x20 ml, y salmuera 2x20 ml, respectivamente. La
5 fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se retiró al vacío, para dar el compuesto ácido carboxílico libre **42d** (1,79g, 97%), el cual se usó para el siguiente paso de la síntesis sin la necesidad de purificación adicional.

A una solución del ácido libre obtenido precedentemente (1,77, 4,64 mmol) en 5 ml de DMF, se agregó etiléster del D-β-vinilciclopropan aminoácido (0,95g, 5 mmol), DIEA (4
10 ml, 4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento se llevó a cabo a 0 °C a lo largo de un periodo de 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 80 ml de EtOAc, y luego se lavó con ácido cítrico al 5% 2x 20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO₃ 1M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evaporó. El
15 residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando diferentes relaciones de hexanos:EtOAc como fase de elución (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El tripéptido lineal **42e** se aisló como un aceite luego de la eliminación de los solventes de elución (1,59g, 65,4%), se identificó mediante HPLC (Tiempo de retención = 11,43 min) y MS (encontrado 544,84, M+Na⁺).

Una solución del tripéptido lineal **42e** (1,51g, 2,89 mmol) en 200 ml de DCM seco
20 se desoxigenó burbujeando con N₂. Catalizador de Hoveyda de primera generación (5 mol% eq.) luego se agregó como un sólido. La reacción se sometió a reflujo bajo una atmósfera de N₂ por 12 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando diferentes relaciones de hexanos:EtOAc como fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El precursor péptido cíclico se aisló
25 como un polvo blanco luego de la eliminación de los solventes de elución (1,24g, 87%), se identificó mediante HPLC (Tiempo de retención = 7,84 min, 30-70%, 90%B), y MS (encontrado 516,28, M+Na⁺).

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(4-bromofenilsulfonilo)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-

5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de

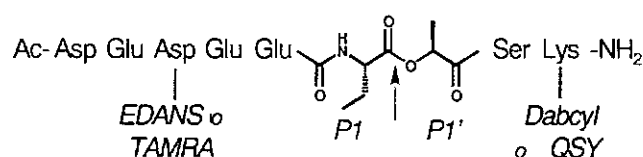


- 5 Una solución de (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de etilo (22,1 g, 44,8 mmol) y DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) en tolueno (88 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se agregó una solución de cloruro de 4-
- 10 bromobencen-1-sulfonilo (17,2 g, 67,2 mmol) en tolueno (44 ml). Luego de completarse la adición la mezcla de reacción se detuvo con carbonato de sodio acuoso al 10% (110 ml) y la mezcla se agitó por 15 min. Se agregó tetrahidrofurano (44 ml) y la mezcla se lavó con HCl 0,5 M, agua, y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó
- 15 para dar el compuesto del título (27,7 g, 87% de rendimiento), el cual se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 56

Medición de la potencia de inhibición con la enzima NS3 proteasa purificada

- La actividad de las proteasas NS3 HCV recombinantes derivadas de formas
- 20 aisladas que representan los genotipos 1, 2, 3 ó 4 se mide por clivaje del siguiente sustrato de péptidos:



El sustrato se marca con flúor y un neutralizador de fluorescencia. El clivaje da como resultado la liberación del neutralizador y un incremento en la fluorescencia. La proteasa NS3 se incuba con una dilución en serie del inhibidor en NaCl 150 mM, glicerol 10%, DTT 5 mM, con o sin dodecilmaltósido 0,01% ya sea durante 30 minutos o 300 minutos. Se agrega sustrato a una concentración de 5 uM para iniciar la reacción y la fluorescencia se mide a intervalos de 2 minutos durante 30 minutos. Las concentraciones de enzima varían en un rango entre 10 y 100 nM en la ausencia de detergente, o 10 veces menos en la presencia de detergente. Los péptidos del sustrato se marcan con EDANS y DABCYL (excitación 355 nm, emisión 485 nm) o TAMRA y QSY (excitación 544 nm, emisión 590 nm). Para la determinación de la IC₅₀ de rutina, se usan diluciones en serie 3X comenzando con concentraciones iniciales de 100 µM, 200 µM o 2 mM. Para los compuestos con valores K_i cercanos o inferiores que la concentración de la enzima, se usa un formato de cálculo de unión fuerte, con 24 diluciones de inhibidor que cubre un rango de 0 a 100 nM de inhibidor. Los valores de K_i se calculan usando el formato de ensayo de unión fuerte, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$V = A \{ [(K + I - E)^2 + 4KE]^{1/2} - (K + I - E) \}, \text{ donde } I = \text{concentración total de inhibidor, } E = \text{concentración de enzima activa, } K = \text{valor de } K_i \text{ aparente y } A = [k_{cat}S/2][K_m = (S)].$$

20 Líneas celulares de replicones

Se usaron dos líneas celulares de replicones subgenómicos para la caracterización de los compuestos en cultivo celular: una derivaba del genotipo 1a y la otra derivaba del genotipo 1b. Ambas construcciones de replicones son replicones subgenómicos bicistrónicos esencialmente similares a los descritos por Bartenschlager y colaboradores (Lohmann et al., *Science* (1999) **285**(5424):110-113). La construcción con el replicón de genotipo 1a contiene a la región de codificación NS3-NS5B derivada de la

cepa H77 de HCV (1a-H77) (Blight et al., *J Virol* (2003) 77(5):3181-3190). El primer cistron de la construcción consiste de los primeros 36 nucleótidos del gen nuclear [core] 1a-H77 HCV fusionado a un informante de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Las regiones de codificación Neo y luciferasa están separadas por la proteasa FMDV 2a. El segundo cistron contiene a la región de codificación NS3-NS5B derivada de 1a-H77 con la adición de las mutaciones adaptables E1202G en NS3, K1691R en NS4A, y K2040R y S2204I en NS5A. La construcción del replicón 1b-Con-1 es idéntica al replicón 1a-H77, excepto que las NTRs 5' y 3' y la región de codificación NS3-NS5B puede derivar de la cepa 1b-Con-1 (Blight et al., *Science* (2000) 290(5498):1972-1974), y las mutaciones adaptables son E1202G y T1280I en NS3 y S2204I en NS5A.

Pruebas de compuestos con replicones

Las líneas celulares del replicón se pueden mantener en el medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene penicilina 100 UI/ml, estreptomicina 100 mg/ml (Invitrogen), G418 200 mg/ml (Invitrogen) y suero fetal bovino 10% (v/v) (FBS). Las células que contienen al replicón se pueden sembrar en placas de 96 cavidades a una densidad de 5000 células por cavidad en 100 μ l de DMEM que contiene FBS 5%. Al día siguiente, el compuesto se puede diluir inicialmente en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una solución madre 200x del inhibidor en una serie de 8 diluciones semilogarítmicas. Las series de dilución se pueden diluir luego 100X en el medio que contiene FBS 5%. Se puede agregar 100 microlitros de medio con el inhibidor a cada cavidad de la placa de cultivo celular de toda la noche que ya contiene 100 μ l de DMEM con FBS 5%. En los ensayos donde se evalúa el efecto de unión de la proteína sobre la potencia del inhibidor, se puede reemplazar el medio de las placas de cultivo celular de toda la noche por 200 μ l de DMEM que contiene plasma humano 40% (Innovative Research) más FBS 5% así como el compuesto. Las células se pueden cultivar durante 4 días en incubadores de cultivo tisular. Los efectos inhibidores de los compuestos contra los replicones se pueden determinar midiendo el nivel de luciferasa o de ARN del HCV. El

ensayo de luciferasa se puede conducir usando el conjunto de elementos *Luciferase Assay System* (Promega) según las instrucciones del proveedor. Brevemente, se remueve el medio de cultivo celular y las cavidades se lavan con 200 µl de solución amortiguadora de fosfato salina. Se agrega solución amortiguadora de lisis Passive Lysis (Promega, WI) a cada cavidad y las placas se incuban durante 30 min con agitación rotatoria suave para lisar las células. Se agrega solución de luciferina (50 µl, Promega) y luego se mide la actividad luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Para determinar los niveles de ARN del HCV, se pueden efectuar extracciones de ARN usando el conjunto de elementos *CellsDirect* (Invitrogen), y se puede medir el número de copias de ARN del HCV usando el sistema de PCR SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR (Invitrogen) y cebadores específicos de la región no traducida 5' del HCV. La citotoxicidad se puede determinar con el ensayo colorimétrico usando bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) de la siguiente manera. Las células con el replicón se plaquean en placas de 96 cavidades (4000 células por cavidad), al día siguiente se agregan diluciones del compuesto como en el ensayo de actividad y las células se cultivan en la presencia de los inhibidores durante 4 días. La solución MTT se diluye en DMEM que contiene FBS 5% y 60 µl de la solución se agrega a las células. Después de 4 hs, las células se solubilizan por la adición de 30 µl de SDS (20% en HCl 0,02 N). Las placas se incuban durante la noche y la densidad óptica se puede medir a 570 nm. Para determinar los valores de EC₅₀ y TD₅₀ de los compuestos, se pueden analizar los datos de luciferasa, inhibición de ARN y MTT usando el software GraphPad Prism 4 (ecuación: dosis-respuesta sigmoide – pendiente variable).

Mutantes en replicones transitorios

Las mutaciones detectadas en los estudios de selección de resistencia se pueden introducir en construcciones de replicones transitorios de tipo salvaje en base a los genotipos 1a-H77 y 1b-N. Ambos replicones son construcciones subgenómicas bicistrónicas que contiene un informante de luciferasa de luciérnaga similar a los que se describieron previamente, pero no contienen un marcador seleccionable Neo y por ello

solamente son adecuados para ensayos de replicación transitoria. El replicón 1a-H77 los ensayos transitorios difiere además del replicón en la línea celular estable en que contiene NS2 a NS5B en el segundo cistrón. El replicón de la cepa 1b-N contiene NS3 a NS5B en el segundo cistrón, con las mutaciones adaptables E1202G en NS3 y S2204I en NS5A.

- 5 La mutagénesis se puede efectuar usando el conjunto de elementos para mutagénesis dirigida al sitio QuikChange XL II de Stratagene. Se pueden confirmar las secuencias de los mutantes, los plásmidos se pueden linealizar con la enzima de restricción *Xba* I y usar como templado para reacciones de transcripción *in vitro* para obtener el ARN del replicón mutante para las transfecciones transitorias. La transcripción *in vitro* se puede efectuar
- 10 con el conjunto de elementos T7 Megascript (Ambion).

- Las transfecciones transitorias del replicón se pueden llevar a cabo esencialmente como se describe en Mo et al., (*Antimicrob Agents Chemother* (2005) **49**(10):4305-4314) con ligeras modificaciones. Se pueden usar 15 microgramos de ARN templado para electroporar 3×10^6 células en un volumen de 200 μ l en una cubeta de 0,2 cm. Las células
- 15 usadas para las transfecciones transitorias pueden ser células Huh7 obtenidas por curado de células que contienen al replicón con IFN (Mo et al., *supra*). La electroporación se puede realizar con un equipo Gene Pulser II (Bio-Rad, CA) a 480V y 25 μ F, usando dos pulsos manuales. Las células transfectadas se pueden diluir a $7,5 \times 10^4$ células/ml y plaquear en placas de 96 cavidades a $7,5 \times 10^3$ células por cavidad en DMEM con FBS 5%
- 20 y penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml (Invitrogen). Cuatro horas después de la transfección, se cosecha una placa para la medición de luciferasa; esta placa puede proporcionar una medida de la cantidad de ARN introducida que puede ser traducida y por ende de la eficiencia de la transfección. A las placas restantes, se pueden agregar diluciones en serie de compuesto de prueba en DMSO (concentración final de DMSO
- 25 0,5%) y las placas se incuban luego durante 4 días.

Se evaluaron ejemplos de compuestos de la presente invención por sus actividades anti-HCV. Muchos de los compuestos evaluados mostraron actividades anti-HCV inesperadas, incluyendo excelentes actividades en ensayos bioquímicos contra

proteasas del HCV que representan diversos genotipos de HCV, actividades superiores en ensayos con replicón de HCV estándar, incluyendo actividad contra las cepas de HCV 1a-H77 y 1b-con1 en ausencia o presencia de plasma humano 40%, y/o excelentes actividades en ensayos con replicones transitorios contra mutantes resistentes a la droga

5 en una cantidad de diferentes antecedentes genéticos de HCV.

El contenido de todas las referencias (incluyendo las referencias en la literatura, patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente co-
pendientes) citadas en todas esta solicitud se incorporan por completo y expresamente en la presente a modo de referencia. A menos que se defina de otra manera, todos los

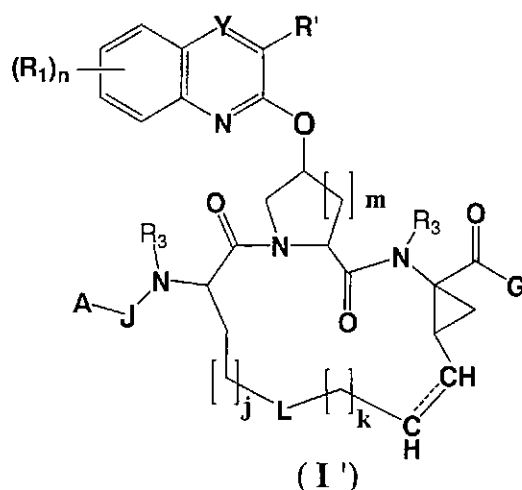
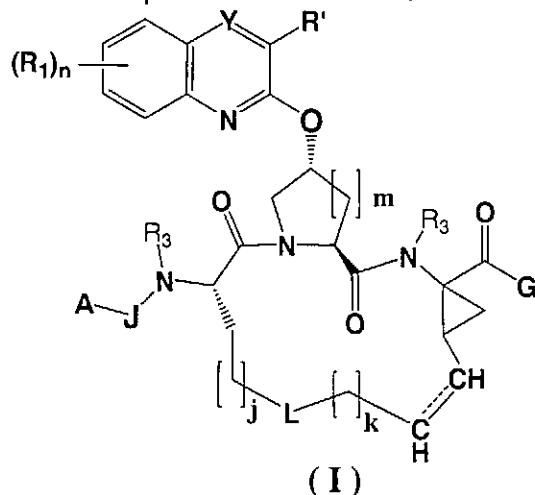
10 términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente comprendido por el especialista en la técnica.

Los especialistas en la técnica podrán reconocer, o determinar tan solo con experimentos de rutina, muchos equivalentes de las formas de realización específicas de la invención que se describe en la presente. Se considera que dichos equivalentes están

15 comprendidos dentro de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula I o I':



o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 5 donde:

J se encuentra ausente, o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_3)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, o $-N(R_3)-$;

- A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- 15 (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O)_2-R_4$, $-N(R_3)(SO_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)-O.R_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 20 (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o

(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

G es $-E-R_5$;

5 donde E se encuentra ausente; o es alquilenilo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$, o $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$;

p es 0, 1, o 2;

10 R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

20 L se encuentra ausente o se selecciona entre alquilenilo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

Y es N o $-C(R'')-$;

donde A, R_i , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo;

25 j = 0, 1, 2, 3, o 4;

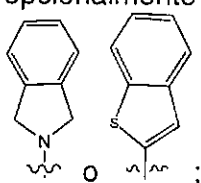
k = 0, 1, 2, o 3;

m = 0, 1, o 2;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

----- denota una unión carbono-carbono simple o doble,

donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es



- 5 donde si Y es $-C(R'')$ -, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos se sustituye opcionalmente;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-
10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es H, Y es N, y donde k=3, j=1 y L se encuentra ausente.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁ es hidrógeno o halógeno, E es $-NHS(O)-$ o $-NHS(O_2)-$, y R₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye
20 opcionalmente.

- 4.El compuesto de la reivindicación 2, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde J es $-C(O)-$ y A es $-C_1-C_8$ alquilo opcionalmente sustituido, con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_8$ alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o $-C_3-C_{12}$ heterocicloalquilo opcionalmente
25 sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es $-C(R'')$ -, y R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos se sustituye opcionalmente, y donde $k=3$, $j=1$ y L se encuentra ausente.
6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁ es hidrógeno o halógeno; E es $-NHS(O)-$ o $-NHS(O_2)-$, y R₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente.
7. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde J es $-C(O)-$ y A es $-C_1-C_8$ alquilo opcionalmente sustituido, con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_8$ alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o $-C_3-C_{12}$ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
8. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' y R'' juntos forman un arilo opcionalmente sustituido.
9. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' y R'', y los átomos a los cuales se encuentran unidos, forman un arilo el cual se sustituye con $(R_2)_x$, donde cada R₂ se selecciona independientemente entre
- (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-NHS(O_2)-R_4$, $-NHS(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;

- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
 - (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
 - (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
 - (iv) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o
- 5 alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;
- y x es 0, 1, 2, 3, o 4.
10. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁ es hidrógeno o halógeno; E es –
- 10 NHS(O)- o –NHS(O₂)-, y R₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, éster o prodroga
- 15 farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre los siguientes:
- (2) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(isonicotinamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 20 (3) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (4) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- 25 (5) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

- (ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (6) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-
5 (ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)isoxazol-5-
carboxamida;
- (7) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-
(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
10 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- (8) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 15 (9) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (10) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
20 (ciclopropilsulfonil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamido)-5,16-dioxo-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (11) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-
(ciclopropilsulfonil)-6-(3-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-
25 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (12) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-
(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;

(13) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

5 hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;

(14) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-

10 a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;

(15) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;

15 (16) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida; y

(17) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-N-

20 (ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(pirimidin-4-carboxamido)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-

a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, éster o prodroga

farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre los siguientes:

25 (24) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-

(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidro ciclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-

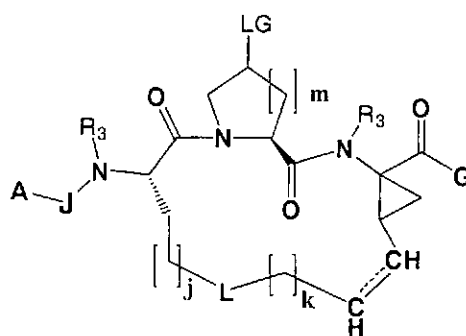
butilo;

- (25) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 5 (26) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
- (27) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
- 10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (28) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-
- 15 carboxamida;
- (29) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (30) N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-
- 20 (fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida;
- (31) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluorobenzamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 25 (32) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-

- (pirimidin-4-carboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
- 5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- 10 (36) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida;
- (37) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2-fluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 15 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo;
- (38) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-iloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
- 20 hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- (39) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;
- 25 (40) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de ciclopentilo; y
- (41) (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-14a-(tiofen-2-

ilsulfonilcarbamoil)octadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, éster o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un método para el tratamiento de una infección viral en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 15. Un método para producir un compuesto de fórmula I, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



(II);

donde,

- 15 J se encuentra ausente, o es alquileno opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, o -N(R₃)-;

- A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi
- 20 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente

sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

G es $-E-R_5$;

donde E se encuentra ausente; o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$, o $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$;

p es 0, 1, o 2;

R_5 es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Cada R_3 se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

L se encuentra ausente o se selecciona entre alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

j = 0, 1, 2, 3, o 4;

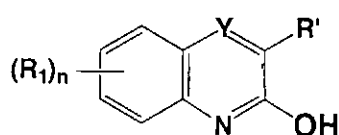
k = 0, 1, 2, o 3;

m = 0, 1, o 2; y

$\equiv$ denota una unión carbono-carbono simple o doble; y

LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula III:



(III);

donde:

Cada R_1 se selecciona independientemente entre

- 5 (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$,
 $-N(R_3)S(O)_2-R_4$, $-N(R_3)S(O)_2NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-$
 $C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$;
- (ii) arilo opcionalmente sustituido;
- (iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;
- (iv) heterociclo opcionalmente sustituido;
- 10 (v) carbociclo opcionalmente sustituido; o
- (vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o

alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

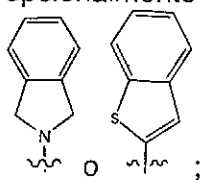
15 R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los
siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo
opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O,
S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo
opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

20 Y es N o CR'' ;

donde A, R_1 , R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo;

donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido o carbociclo
opcionalmente sustituido, y comprende dos o más anillos fusionados, y donde R' no es

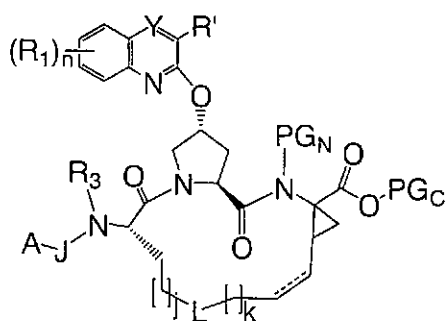


donde si Y es $-C(R'')$, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos se sustituye opcionalmente;

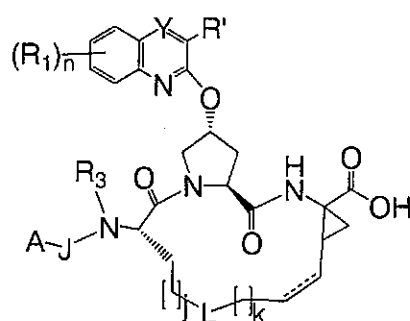
siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-
 5 (benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-
 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrol[1,2-
 a][1,4]diazaciclopentadecin-6-ilcarbamato de tert-butilo;

para de esa manera producir un compuesto de fórmula I.

16. Un método para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la
 10 reivindicación 1, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende desproteger



para formar



el cual

luego se hace reaccionar con H-G para formar dicho compuesto, donde PG_N es grupo
 15 protector de amino y PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico.

INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE SERINA PROTEASAS DE HEPATITIS C**RESUMEN**

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos y con métodos de uso de los mismos. La presente invención también se relaciona con
5 composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o las sales, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

COLOMBIA

PODER

El (los) **ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.**

Domiciliados en
500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, Estados Unidos de América

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy **16 de Agosto de 2007**

en **Watertown, MA**

por **ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.**

Paul J. Mellett, Jefe de la Oficina Financiera
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned **ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.**

Of
500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, United States of America

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensgns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this

16 August 2007

in

Watertown, MA

by

Paul J. Mellett

Paul J. Mellett, Chief Financial Officer
Enanta Pharmaceuticals, Inc.

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

4056.1106 CO



COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 16 de 8 del año 2007
compareció (eron) personalmente

PAUL J. MELLETT

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada

Certifico:

a) Que
ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes del estado de
Delaware

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, Estados Unidos de
América

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr.
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

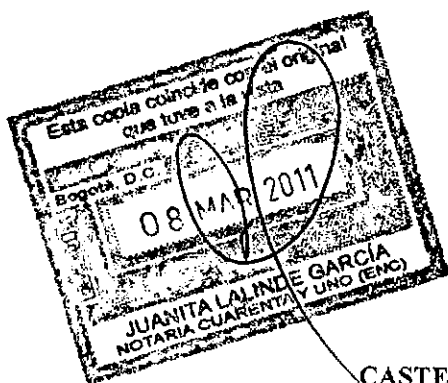
(Ciudad) WATERTOWN

(Estado) Massachusetts

Hoy del 16 de Agosto de 2007

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.



CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 8349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

4056.1106 CO

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 16 day of August of 2007
personally appeared

PAUL J. MELLETT

whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named

I certify:

a) That
ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of Delaware

b) That the domicile of said Corporation/Company is
500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, United States of
America.

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the object
set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr.
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*:

(City)

Watertown

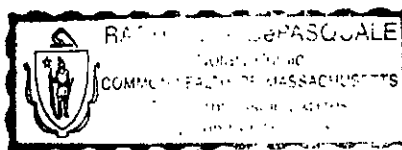
(State)

Massachusetts

this 16 day of Aug of the year 2007

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

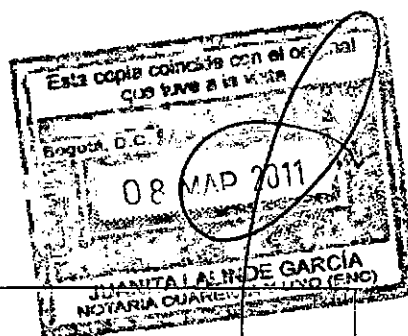


Rachael A. DePasquale

P1520

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

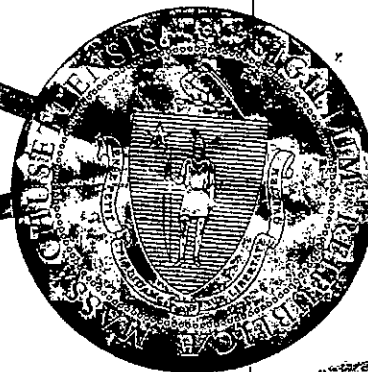
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by: Rachael DePasquale
3. acting in the capacity of: Notary Public
4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts
whose commission expires on: November 15, 2013

Certified

5. at: Boston, Massachusetts
6. the: 24 August, 2007
7. by: the Secretary of the Commonwealth
8. No.: 1251520
9. Seal/stamp: *Great Seal of the Commonwealth*

10. Signature:

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 201-07, DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL, HOY SEPTIEMBRE 19 DEL 2007, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA

(PODER... SELLO NOTARIAL .../...)

Firma y sello de

RACHAEL A. DePASQUALE

Notario público Mancomunidad de Massachussets

Comisión vence: Noviembre 15, 2013.

ADJUNTO AL DOCUMENTO SE ENCUENTRA LO SIGUIENTE:

LA MANCOMUNIDAD DE MASSACHUSSETS

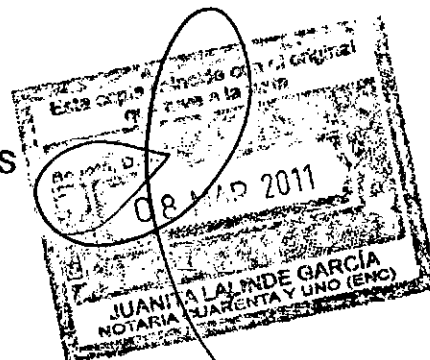
William Francis Galvin

Secretario de la Mancomunidad

APOSTILLE

(CONVENCION DE LA HAYE DE 5 OCTOBRE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
 - ESTE DOCUMENTO PUBLICO
 2. HA SIDO FIRMADO POR: RACHAEL DEPASQUALE
 3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO
 4. LLEVA EL SELLO DEL ESTADO DE MASSACHUSSETS
- Cuya comisión vence en: NOVIEMBRE 15, 2013.



CERTIFICADO

5. EN: BOSTON, MASSACHUSSETS
 6. EL DIA: 24 DE AGOSTO DEL 2007
 7. POR: EL SECRETARIO DE LA MANCOMUNIDAD
 8. No. 1251520
 9. SELLO/ESTAMPILLA
 10. FIRMA
- GRAN SELLO DE LA MANCOMUNIDAD

FIRMADO POR: WILLIAM FRANCIS GALVIN
SECRETARIO DE LA MANCOMUNIDAD.

Sergio Euterio Latorre Mendoza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2020 Minjusticia 1991

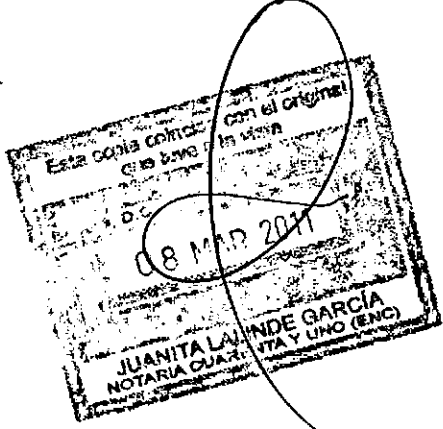
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TFYT

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2007 SET 20 A 11:07

JEFE DE RELACIONES
BOGOTA D.C.

899816
Dario latone
C/VA FORMULA PATENTE EL
DOCUMENTO DESEMPERAR
LAS FUNCIONES INDICADAS



SECRETARIA
DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTA D.C.

SECRETARIA DE RELACIONES EXTERIORES

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso - administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Oblención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

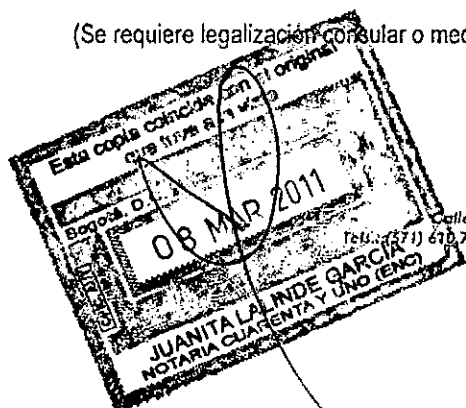
Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)



CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tel: (571) 610 74 20 / Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters ~~they~~ may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

*Abbott at its sole discretion

Hoy 19 de Nov. del año 2008
compareció (erón) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT LABORATORIES

Certifico :

a) Que ABBOTT LABORATORIES

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de
América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19 del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.



CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail Info@castellanosyco.com

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That ABBOTT LABORATORIES

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of United States of
America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*: Appointment
of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile
D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of
Abbott Laboratories

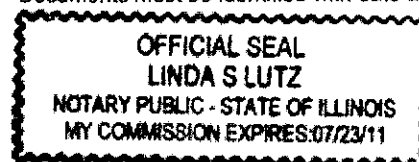
(City) Abbott Park

(State) Illinois

this 19th day of November of the year 2008


(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by LINDA S LUTZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois
6. NOVEMBER 26, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S08DL14032
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11



ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

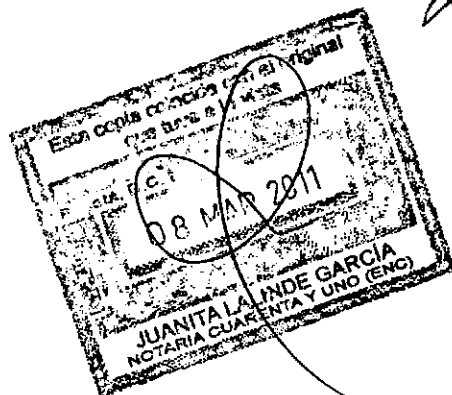
Secretario de Estado

Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008



600232



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ENANTA PHARMACEUTICALS, INC., ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) **YIYIN KU, KEITH F. MCDANIEL, HUI-JU CHEN, JASON P. SHANLEY, DALE J. KEMPF, DAVID J. GRAMPOVNIK, YING SUN, DONG LIU, YONGHUA GAI, YAT SUN OR, SABLE H. WAGAW, KEN ENGSTROM, TIM GRIEME, AHMAD SHEIKH, JIANZHANG MEI**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/191.725	11/09/2008	US
	61/209.689	10/03/2009	US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **10/09/2009**

No. de solicitud **PCT/US2009/005082**

(87) Publicación internacional

Fecha: **18/03/2010**

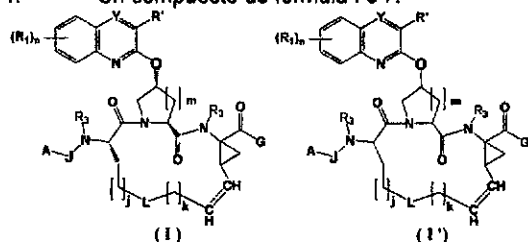
N° publicación: **WO 2010/030359 A2**

(54) Título: **INHIBIDORES MACROCICLICOS DE SERINA PROTEASAS DE HEPATITIS C**

(21) N° de solicitud:				(51) Int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. ABBOTT LABORATORIES	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) Pais	(72) Inventor(es) YIYIN KU KEITH F. MCDANIEL HUI-JU CHEN Y OTROS	
	61/191.725	11/09/2008	US	(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
	61/209.689	10/03/2009	US		
(85) Fecha limite inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 18/03/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 10/09/2009				N° publicación: WO 2010/030359 A2	
N° de solicitud PCT/US2009/005082					
(54) Título: INHIBIDORES MACROCICLICOS DE SERINA PROTEASAS DE HEPATITIS C					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula I o I':



o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

J se encuentra ausente, o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)-, o -N(R₃)-;

A es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o carbociclo opcionalmente sustituido;

Cada R₁ se selecciona independientemente entre

(i) halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O)₂-R₄, -N(R₃)(SO₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)-OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, o -N(R₃)C(O)R₄;

(ii) arilo opcionalmente sustituido;

(iii) heteroarilo opcionalmente sustituido;

(iv) heterociclo opcionalmente sustituido;

(v) carbociclo opcionalmente sustituido; o

(vi) alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

G es -E-R₅;

donde E se encuentra ausente; o es alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido, alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; o -O-, -S-, -N(R₃)-, -N(R₃)S(O)_p-, -N(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)S(O)_p-, -OS(O)_p-, -C(O)S(O)_p-, o -C(O)N(R₃)S(O)_p-;

p es 0, 1, o 2;

R₅ es H; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido,

cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃ y R₄ cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; carbociclo opcionalmente sustituido; o hidrógeno;

L se encuentra ausente o se selecciona entre alquileo opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido, cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; Y es N o -C(R'')-;

donde A, R₁, R' y/o R'' se pueden tomar juntos para formar un anillo;

j = 0, 1, 2, 3, o 4;

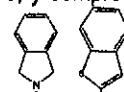
k = 0, 1, 2, o 3;

m = 0, 1, o 2;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

---- denota una unión carbono-carbono simple o doble,

donde si Y es N, luego R' es heterociclo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido, y comprende



dos o más anillos fusionados, y donde R' no es o ; donde si Y es -C(R'')-, luego R' y R'' tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos se sustituye opcionalmente;

siempre que dicho compuesto no sea (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-2-iloxi)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirol[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-icarbamato de tert-butilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R' es H, Y es N, y donde k=3, j=1 y L se encuentra ausente.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-028271- -00000-0000 Fecha: 2011-03-08 14:45:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 233	
PATENTE DE INVENCION ☐		MODELO DE UTILIDAD ☐	Art. 33 Decisión 486/00
☐	Indicación que se solicita una patente		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Descripción de la invención		
☐	Dibujos de ser estos pertinentes		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)		
Completa ☐		Incompleta ☐	
PATENTE DE INVENCION PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD PCT ☐	Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única
☒	Indicación que se solicita una PCT		
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)		
☐	Dibujos de ser estos pertinentes		
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)		
Completa ☒		Incompleta ☐	
DISEÑO INDUSTRIAL ☐		(Art. 119 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita diseño industrial		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas		
Completa ☐		Incompleta ☐	
ESQUEMA DE TRAZADO ☐		(Art. 92 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas		
Completa ☐		Incompleta ☐	



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ENANTA PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	11 028271
	Solicitud internacional	PCT/US2009/005082
	Fecha inicio fase nacional	11/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

07031

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

29 ABR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11