Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Indust
SUPER

No. 11-134254- -00000-0000

Fecha: 2011-10-10 17:40:13 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 277

TITULO: COMPUESTOS ORGÁNICOS Y SUS USOS.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN Carrera 5 No. 34-03 Bogota

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, 10 de octubre de 2011

OLARTE MOURE

OLARTE MOURE 8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-134254- -00000-0000

Fecha: 2011-10-10 17:40:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 277

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000169**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** NOVARTIS AG **Dirección:** Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel **Nacionalidad o Domicilio:** Suiza **Lugar de Constitución:** Suiza **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** _____
REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C. **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olartemoure.com	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [X] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** 79782747Bta **TP** 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA. **Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA. **Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA.	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/000784 Fecha Abril 09, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/116248 Fecha Octubre 14, 2010

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS ORGÁNICOS Y SUS USOS.**

Clasificación Internacional (51) C07D 209/96; C07D 401/12; C07D 401/14, C07D 403/12, C07D 403/14; C07D 405/14; C07D 417/14, A61K 31/403; A61P 31/22; C07K 5/08.

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Abril 10, 2009	61/168,408
	US	Mayo 26, 2009	61/181,038

(9) **Comprobante de pago No.** 11- _____ **Fecha** Octubre de 2011

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102832
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. DECLARACION REGLA 4.17
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] 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 12 x 12.
- [ ] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2010/000784

Trixi BRANDL
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Prakash RAMAN
Novartis Institutes for BioMedical
Research Inc., 400 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Pascal RIGOLLIER
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Mohindra SEEPERSAUD
Novartis Institutes for BioMedical
Reserach Inc., 400 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Oliver SIMIC
Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea
Suiza
Nacionalidad: Alemana

4

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0099014

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2011 - 15:54:24

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408398620	07/10/2011	3.748.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	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. 11-134254- -00000-0000
Fecha: 2011-10-10 17:40:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 277

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

7

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by ..... Dr. iur. P. Stachelin
3. in his/her function as ..... Lic. iur.
4. and certified by the seal of the ..... Strafgericht
5. in Basel (Bâle) 6. on Certified 24. Nov. 2005
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 6'0491/13'384
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to this international application,

NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

BRANDL, Trixi to NOVARTIS AG, dated 04 March 2010 (04.03.2010)

RAMAN, Prakash to NOVARTIS AG, dated 02 March 2010 (02.03.2010)

RIGOLLIER, Pascal to NOVARTIS AG, dated 04 March 2010 (04.03.2010)

SEEPERSAUD, Mohindra to NOVARTIS AG, dated 05 March 2010 (05.03.2010)

SIMIC, Oliver to NOVARTIS AG, dated 04 March 2010 (04.03.2010)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 October 2010 (14.10.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/116248 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 209/96 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07K 5/08* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2010/000784

(22) International Filing Date:
9 April 2010 (09.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/168,408 10 April 2009 (10.04.2009) US
61/181,038 26 May 2009 (26.05.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BRANDL, Trixi** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **RAMAN, Prakash** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **RIGOLLIER, Pascal** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **SEEPERSAUD, Mohindra** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **SIMIC, Oliver** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: **VON SPRECHER, Georg**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

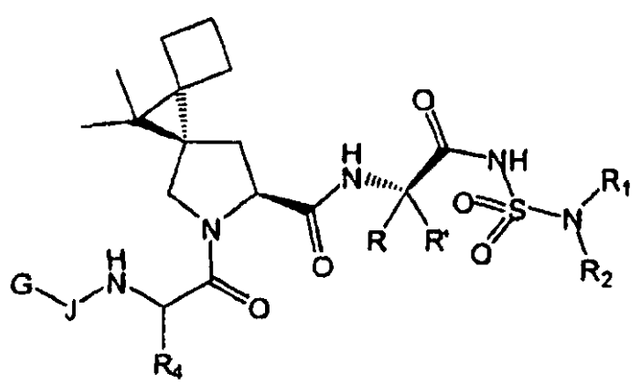
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS AND THEIR USES



(I)

(57) Abstract: The present application describes organic compounds of formula (I) that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of human diseases, in particular HCV.

WO 2010/116248 A1

ORGANIC COMPOUNDS AND THEIR USES

Background

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is a major global health burden, with an estimated 170 million people infected worldwide and an additional 3 to 4 million infected each year (See e.g. World Health Organization Fact Sheet No.164. October 2000). Although 25% of new infections are symptomatic, 60-80% of patients will develop chronic liver disease, of whom an estimated 20% will progress to cirrhosis with a 1-4% annual risk of developing hepatocellular carcinoma (See e.g. World Health Organization Guide on Hepatitis C. 2002; Pawlotsky, J-M. (2006) Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to Eradication. Hepatology 43:S207-S220). Overall, HCV is responsible for 50-76% of all liver cancer cases and two thirds of all liver transplants in the developed world (See e.g. World Health Organization Guide on Viral Cancers. 2006). And ultimately, 5-7% of infected patients will die from the consequences of HCV infection (See e.g. World Health Organization Guide on Hepatitis C. 2002).

The current standard therapy for HCV infection is pegylated interferon alpha (IFN-α) in combination with ribavirin. However, only up to 50% of patients with genotype 1 virus can be successfully treated with this interferon-based therapy. Moreover, both interferon and ribavirin can induce significant adverse effects, ranging from flu-like symptoms (fever and fatigue), hematologic complications (leukopenia, thrombocytopenia), neuropsychiatric issues (depression, insomnia, irritability), weight loss, and autoimmune dysfunctions (hypothyroidism, diabetes) from treatment with interferon to significant hemolytic anemia from treatment with ribavirin. Therefore, more effective and better tolerated drugs are still greatly needed.

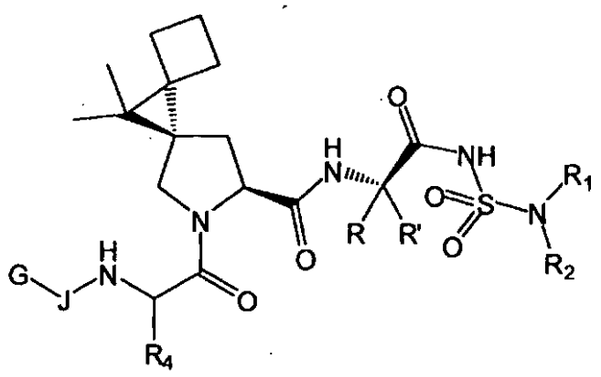
NS3, an approximately 70 kDa protein, has two distinct domains: a N-terminal serine protease domain of 180 amino acids (AA) and a C-terminal helicase/NTPase domain (AA 181 to 631). The NS3 protease is considered a member of the chymotrypsin family because of similarities in protein sequence, overall three-dimensional structure and mechanism of catalysis. The HCV NS3 serine protease is responsible for proteolytic cleavage of the polyprotein at the NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A and NS5A/NS5B junctions (See e.g. Bartenschlager, R., L. et al. (1993) J. Virol. 67:3835-3844; Grakoui, A. et al. (1993) J. Virol. 67:2832-2843; Tomei, L. et al. (1993) J. Virol. 67:4017-4026). NS4A, an approximately 6 kDa protein of 54 AA, is a co-factor for the serine protease activity of NS3 (See e.g. Failla, C. et al. (1994) J. Virol. 68:3753-3760; Tanji, Y. et al. (1995) J. Virol. 69:1575-1581). Autocleavage of the NS3/NS4A junction by the NS3/NS4A serine protease occurs intramolecularly (*i.e.*, cis) while the other cleavage sites are processed intermolecularly (*i.e.*, trans). It has been demonstrated that HCV NS3 protease is essential for viral replication and thus represents an attractive target for antiviral chemotherapy.

CONFIRMATION COPY

There remains a need for new treatments and therapies for HCV infection, as well as HCV-associated disorders. There is also a need for compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of HCV, as well as a need for methods of treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of HCV. Furthermore, there is a need for new compounds capable of modulating the activity of HCV-serine proteases, particularly the HCV NS3/NS4a serine protease and using said compounds to treat, prevent or ameliorate HCV infection.

Summary of the Invention

In one aspect, the invention provides compounds of Formula I:



(I)

and isomers and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of treating an HCV-associated disorder comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the invention, such that the HCV-associated disorder is treated.

In another embodiment, the invention provides a method of treating an HIV infection comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the invention.

In still another embodiment, the invention provides a method of treating, inhibiting or preventing the activity of HCV in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the invention. In one embodiment, the compounds of the invention inhibit the activity of the NS2 protease, the NS3 protease, the NS3 helicase, the NS5a protein, and/or the NS5b polymerase. In another embodiment, the interaction between the NS3 protease and NS4A cofactor is disrupted. In yet another embodiment, the compounds of the invention prevent or alter the severing of one or more of the NS4A-NS4B, NS4B-NS5A and NS5A-NS5B junctions of the HCV. In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting the activity of a serine protease, comprising the step of contacting said serine protease with a compound of the invention. In another embodiment, the invention provides a method of treating, inhibiting or preventing the

activity of HCV in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the invention, wherein the compound interacts with any target in the HCV life cycle. In one embodiment, the target of the HCV life cycle is selected from the group consisting of NS2 protease, NS3 protease, NS3 helicase, NS5a protein andNS5b polymerase.

In another embodiment, the invention provides a method of decreasing the HCV RNA load in a subject in need thereof comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the invention.

In another embodiment, the compounds of the invention exhibit HCV protease activity. In one embodiment, the compounds are an HCV NS3-4A protease inhibitor.

In another embodiment, the invention provides a method of treating an HCV-associated disorder in a subject, comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the invention, and a pharmaceutically acceptable carrier, such that the HCV-associated disorder is treated.

In still another embodiment, the invention provides a method of treating an HCV-associated disorder comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of the invention, in combination with a pharmaceutically effective amount of an additional HCV-modulating compound, such as interferon or derivatized interferon, or a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor, such that the HCV-associated disorder is treated. In one embodiment, the additional HCV-modulating compound is selected from the group consisting of NIM811, ITMN191, MK-7009, TMC 435350, Sch 503034 and VX-950.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting hepatitis C virus replication in a cell, comprising contacting said cell with a compound of the invention.

In yet another embodiment, the invention provides a packaged HCV-associated disorder treatment, comprising an HCV-modulating compound of the invention, packaged with instructions for using an effective amount of the HCV-modulating compound to treat an HCV-associated disorder.

In certain embodiments, the HCV-associated disorder is selected from the group consisting of HCV infection, liver cirrhosis, chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, cryoglobulinaemia, non-Hodgkin's lymphoma, liver fibrosis and a suppressed innate intracellular immune response.

In another embodiment, the invention provides a method of treating HCV infection, liver cirrhosis, chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, cryoglobulinaemia, non-Hodgkin's lymphoma, liver fibrosis and/or a suppressed innate intracellular immune response in subject in

need thereof comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable amount of a compound of the invention.

In one embodiment, the HCV to be treated is selected of any HCV genotype. In another embodiment, the HCV is selected from HCV genotype 1, 2 and/or 3.

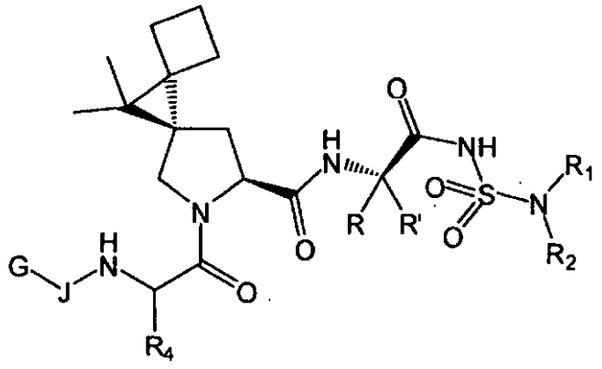
Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

Other aspects of the invention are discussed *infra*.

Detailed Description of the Invention

This invention is directed to compounds, *e.g.*, peptide compounds, and intermediates thereto, as well as pharmaceutical compositions containing the compounds for use in treatment of HCV infection. This invention is also directed to the compounds of the invention or compositions thereof as protease inhibitors, particularly as serine protease inhibitors, and more particularly as HCV NS3 protease inhibitors. The compounds are particularly useful in interfering with the life cycle of the hepatitis C virus and in treating or preventing an HCV infection or physiological conditions associated therewith. The present invention is also directed to methods of combination therapy for inhibiting HCV replication in cells, or for treating or preventing an HCV infection in patients using the compounds of the invention or pharmaceutical compositions, or kits thereof.

Certain compounds of the instant invention include those compounds of Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

wherein

R is C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl or C_3-C_7cycloalkylC_0-C_4alkyl;

R' is hydrogen or C_1-C_6alkyl; or

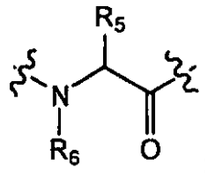
R and R', together with the carbon atom to which they are attached, form a three to seven member carbocycle which is saturated or partially unsaturated, which carbocycle is substituted with 0, 1, 2, or 3 residues independently selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_1-C_4alkylidenyl, and C_3-C_7cycloalkylC_0-C_4alkyl;

R_1 and R_2 are independently hydrogen or are independently selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy and C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkyl, each of which is substituted with 0, 1, or 2 residues selected from halogen and C_1-C_4alkyl; or

R_1 and R_2, taken in combination with the N to which they are attached, form a saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional ring heteroatoms independently selected from N, O, or S and which heterocyclic ring has from 4 to 7 total ring atoms, said heterocycle having 0, 1, 2, or 3 substituents which are independently selected from C_1-C_4alkyl, halo C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, hydroxyl, C_1-C_4alkoxy, haloC_1-C_4alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-4}alkylamino, aminoC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkanoylaminoC_1-C_4alkyl;

R_4 is C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, or saturated 5 or 6 membered heterocyclic ring having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, each of which is substituted with 0-2 C_1-C_4 alkyl groups;

J is a bond or a divalent residue of the formula:



R_5 is C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, or saturated 5 or 6 membered heterocyclic ring having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, each of which is substituted with 0-2 C_1-C_4 alkyl groups;

R_6 is hydrogen or C_1-C_4alkyl;

G is a group of the formula –E-R_7;

E is a bond, CH_2, C(O), $S(O)_2$, $C(R_9)_2C(O)$, or $C(O)C(R_9)_2$,

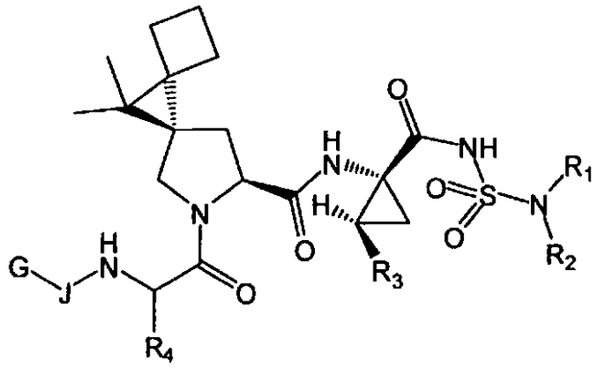
R_7 is selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, haloC_1-C_6alkyl, C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkyl, C_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_6alkoxy, C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkoxy, mono- and di-C_1-C_6alkylamino, $-S(O)_2R_{10}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$, monocyclic or bicyclic heterocycle, and monocyclic or bicyclic aryl, wherein each residue is unsubstituted or substituted with 1, 2, or 3 R_8 groups each of which R_8 residues is independently selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, and C_1-C_6alkanoyl; or

R_6 and R_7, taken in combination with the N atom to which they are attached, forms a 4 to 7 membered heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional ring heteroatoms selected from N, O or S and which ring is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents which are independently selected from the group consisting of oxo, C_1-C_4alkyl, halo C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, hydroxyl, C_1-C_4alkoxy, haloC_1-C_4alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-4}alkylamino, aminoC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkanoylaminoC_1-C_4alkyl;

R_9 is independently selected at each occurrence from hydrogen and C_1-C_4alkyl;

R_{10} is C_1-C_6alkyl, amino or mono- and di-C_1-C_6alkylamino; and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates thereof.

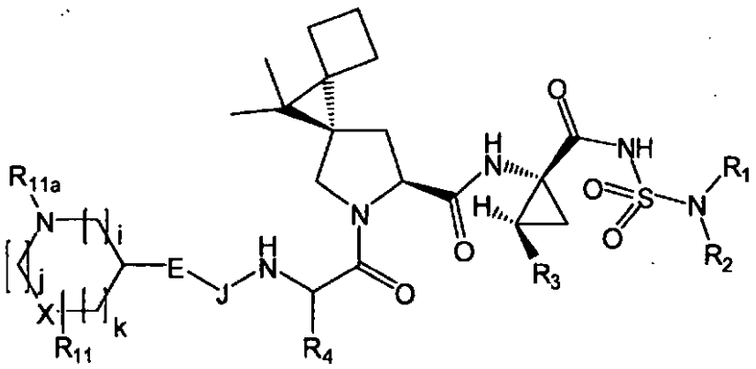
Certain compounds of Formula I provided by the invention include compounds of Formula (II):



(II)

wherein R_3 is C_1-C_6alkyl or C_2-C_6alkenyl.

Certain other compounds of Formula I or Formula II provided by the invention include compounds of Formula (III):



(III)

and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

wherein

X is absent or selected from NR^{11a} or oxygen;

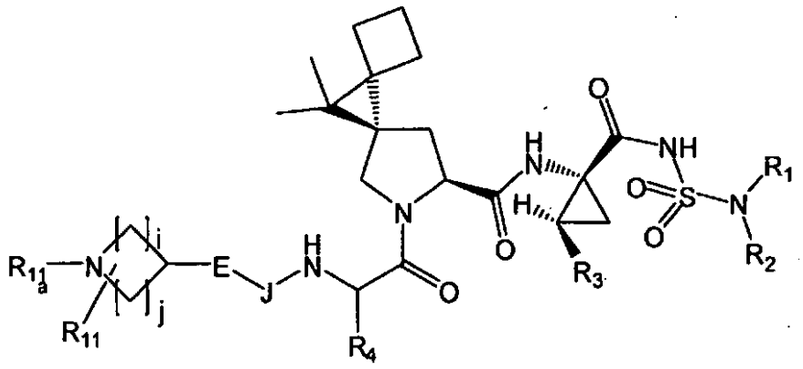
i and k are independently selected integers selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;

j is an integer selected from the group consisting of 1, 2, 3 and 4, wherein the sum of i + j + k is less than or equal to 5 and greater than or equal to 2 when X is absent and the sum of i + j + k is less than or equal to 4 and greater than or equal to 1 when X is oxygen;

R^{11} represents zero to three residues each independently selected at each occurrence from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, mono-and di-C_{1-4}alkylamino, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl; and

R^{11a} is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl.

Certain compounds of Formula I, II or III provided by the invention include compounds of Formula (IV):



(IV)

and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

wherein

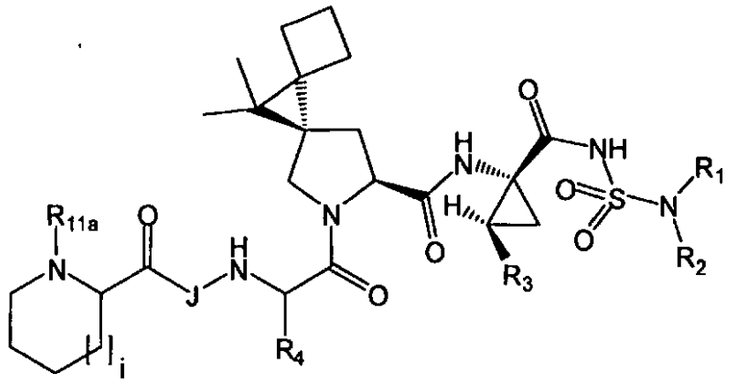
i is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;

j is an integer selected from the group consisting of 1, 2, 3 and 4, wherein the sum of i + j is less than or equal to 5 and greater than or equal to 2;

R^{11} represents zero to three residues each independently selected at each occurrence from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, mono-and di-C_{1-4}alkylamino, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl; and

R^{11a} is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl.

Certain other compounds of Formula I, II, III, or IV provided by the invention include compounds of Formula (V):



(V)

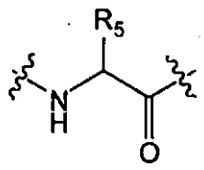
and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

wherein

i is 0 or 1; and

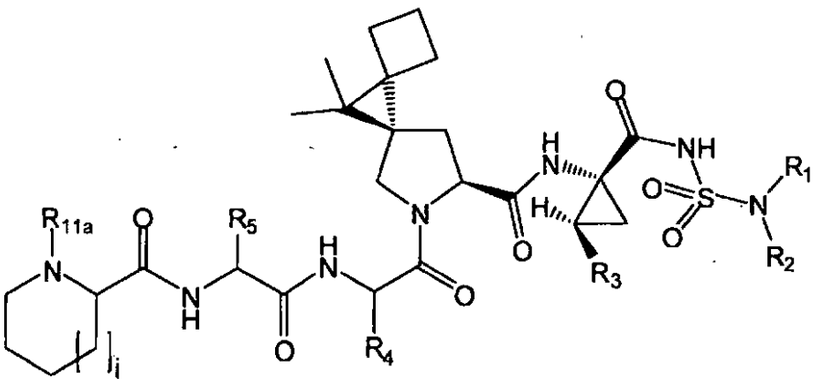
R^{11a} is hydrogen or C_{1-4}alkyl.

In certain compounds of Formula I, II, III, IV, or V provided by the invention, residue J is a divalent residue of the formula:



wherein R_5 is C_1-C_6alkyl, C_4-C_7cycloalkyl, or saturated 5 or 6 membered heterocyclic ring having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, each of which is substituted with 0-2 C_1-C_4 alkyl groups.

Certain other compounds of Formula I, II, III, IV or V provided by the invention include compounds of Formula (VI):



(VI)

wherein R_1 and R_2 are independently selected from C_1C_4alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and haloC_1-C_4alkyl, or R_1, R_2 and the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl ring, a piperidinyl ring or a morpholinyl ring. In certain other compounds of Formula VI, R_1 and R_2 are ethyl-d_5, or R_1, R_2 and the nitrogen atom to which they are attached form pyrrolidinyl-d_8;

R_3 is ethyl or vinyl;

R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of *tert*-butyl, cyclohexyl, 1-methyl-cyclohexyl, tetrahydropyran-4-yl and 1-methyl-tetrahydropyran-4-yl;

R_{11a} is selected from C_1-C_4 alkyl, or R_{11a} is ethyl, isopropyl, ethyl-d_5, or isopropyl-d_5; and

i is 0 or 1.

In certain compounds of Formula I, II, III, IV, or V provided by the invention, residues R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of *tert*-butyl, cyclohexyl, 1-methyl-cyclohexyl, tetrahydropyran-4-yl and 1-methyl-tetrahydropyran-4-yl.

Certain compounds of Formula I, II, III, IV, or V provided by the invention, include those compounds in which R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6alkyl, and C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkyl, or R_1 and R_2, taken in combination with the N to which they are attached, form a saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional ring heteroatoms independently selected from N, O, or S and which heterocyclic ring has from 4 to 7 total ring atoms, said heterocycle having 0, 1, 2, or 3 substituents which are independently selected from C_1-C_4alkyl, halo C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, hydroxyl, C_1-C_4alkoxy, haloC_1-C_4alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-4}alkylamino, aminoC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkanoylaminoC_1-C_4alkyl.

Certain compounds of Formula I, II, III, IV, or V provided by the invention, include those compounds in which R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of C_1-C_4alkyl, C_1-C_3alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_3-C_6cycloalkyl and cyclopropylmethyl; or R_1, R_2 and the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl ring, a piperidinyl ring or a morpholinyl ring. In certain other compounds of Formula I, II, III, IV or V, R_1 and R_2 are independently selected from methyl, ethyl, ethyl-d_5, propyl, isopropyl, isopropyl-d_7, or tert-butyl; or R_1, R_2 and the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl ring or an octa-deutero-pyrrolidinyl ring,

Certain compounds of Formula I provided by the invention, include those compounds in which R is C_1-C_8alkyl, C_2-C_4alkenyl or C_3-C_6cycloalkylC_0-C_2alkyl;

R' is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or

R and R', together with the carbon atom to which they are attached, form a cyclopropyl ring, which is substituted with 0 or 1 residues selected from the group consisting of C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, methylidene, and C_3-C_6cycloalkylC_0-C_2alkyl.

In certain compounds of Formula III, IV, or V provided by the invention, residue R_{11a} is selected from the group consisting of C_1-C_4alkyl and perdeuteroC_1-C_4alkyl. Still other compounds of Formula III, IV or V include those compounds in which R_{11a} is selected from the group consisting of ethyl, ethyl-d_5, isopropyl and isopropyl-d_7.

Preferred embodiments of the compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, or racemates thereof) are provided in Examples 1-19 and in Tables A and Table B, and are also considered to be "compounds of the invention." Certain preferred compounds of the invention include but are not limited to:

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-ethylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(pyridin-4-ylacetyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R)-7-[(2S)-2-[(N-{[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}-3-methyl-L-valyl)amino]-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide; and

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide.

Using the HCV NS3-4A protease and Luciferase-HCV replicon assays described in the exemplification section below, the compounds of the invention are found to show IC_{50} values for HCV inhibition in the range from 0.1 to more than 100 nM, or 0.5 to 30 nM, including, for example, the range from 0.5 to10 nM or less.

In certain embodiments, a compound of the present invention is further characterized as a modulator of HCV, including a mammalian HCV, and especially including a human HCV. In a preferred embodiment, the compound of the invention is an HCV inhibitor.

The terms "HCV-associated state" or "HCV-associated disorder" include disorders and states (*e.g.*, a disease state) that are associated with the activity of HCV, *e.g.*, infection of HCV in a subject. HCV-associated states include HCV-infection, liver cirrhosis, chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, cryoglobulinaemia, non-Hodgkin's lymphoma, liver fibrosis and a suppressed innate intracellular immune response.

HCV-associated states are often associated with the NS3 serine protease of HCV, which is responsible for several steps in the processing of the HCV polyprotein into smaller functional proteins. NS3 protease forms a heterodimeric complex with the NS4A protein, an essential cofactor that enhances enzymatic activity, and is believed to help anchor HCV to the endoplasmic reticulum. NS3 first autocatalyzes hydrolysis of the NS3-NS4A juncture, and then cleaves the HCV polyprotein intermolecularly at the NS4A-NS4B, NS4B-NS5A and NS5A-NS5B intersections. This process is associated with replication of HCV in a subject. Inhibiting or modulating the activity of one or more of the NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B proteins will inhibit or modulate replication of HCV in a subject, thereby preventing or treating the HCV-associated state. In a particular embodiment, the HCV-associated state is associated with the activity of the NS3 protease. In another particular embodiment, the HCV-associated state is associated with the activity of NS3-NS4A heterodimeric complex.

In one embodiment, the compounds of the invention are NS3/NS4A protease inhibitors. In another embodiment, the compounds of the invention are NS2/NS3 protease inhibitors.

Without being bound by theory, it is believed that the disruption of the above protein-protein interactions by the compounds of the invention will interfere with viral polyprotein processing by the NS3 protease and thus viral replication.

HCV-associated disorders also include HCV-dependent diseases. HCV-dependent diseases include, *e.g.*, any disease or disorder that depend on or related to activity or misregulation of at least one strain of HCV.

The present invention includes treatment of HCV-associated disorders as described above, but the invention is not intended to be limited to the manner by which the compound performs its intended function of treatment of a disease. The present invention includes treatment of diseases described herein in any manner that allows treatment to occur, *e.g.*, HCV infection.

In a related embodiment, the compounds of the invention can be useful for treating diseases related to HIV, as well as HIV infection and AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

In certain embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition of any of the compounds of the present invention. In a related embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition of any of the compounds of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient of any of these compounds. In certain embodiments, the invention includes the compounds as novel chemical entities.

In one embodiment, the invention includes a packaged HCV-associated disorder treatment. The packaged treatment includes a compound of the invention packaged with instructions for using an effective amount of the compound of the invention for an intended use.

The compounds of the present invention are suitable as active agents in pharmaceutical compositions that are efficacious particularly for treating HCV-associated disorders. The pharmaceutical composition in various embodiments has a pharmaceutically effective amount of the present active agent along with other pharmaceutically acceptable excipients, carriers, fillers, diluents and the like. The phrase, "pharmaceutically effective amount" as used herein indicates an amount necessary to administer to a host, or to a cell, issue, or organ of a host, to achieve a therapeutic result, especially an anti-HCV effect, *e.g.*, inhibition of proliferation of the HCV virus, or of any other HCV-associated disease.

In one embodiment, the diseases to be treated by compounds of the invention include, for example, HCV infection, liver cirrhosis, chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, cryoglobulinaemia, non-Hodgkin's lymphoma, liver fibrosis and a suppressed innate intracellular immune response.

In other embodiments, the present invention provides a method for inhibiting the activity

of HCV. The method includes contacting a cell with any of the compounds of the present invention. In a related embodiment, the method further provides that the compound is present in an amount effective to selectively inhibit the activity of one or more of the NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B proteins. In another related embodiment, the method provides that the compound is present in an amount effective to diminish the HCV RNA load in a subject.

In other embodiments, the present invention provides a use of any of the compounds of the invention for manufacture of a medicament to treat HCV infection in a subject.

In other embodiments, the invention provides a method of manufacture of a medicament, including formulating any of the compounds of the present invention for treatment of a subject.

Definitions

The term "treat," "treated," "treating" or "treatment" includes the diminishment or alleviation of at least one symptom associated or caused by the state, disorder or disease being treated. In certain embodiments, the treatment comprises the induction of an HCV-inhibited state, followed by the activation of the HCV-modulating compound, which would in turn diminish or alleviate at least one symptom associated or caused by the HCV-associated state, disorder or disease being treated. For example, treatment can be diminishment of one or several symptoms of a disorder or complete eradication of a disorder.

The term "subject" is intended to include organisms, *e.g.*, prokaryotes and eukaryotes, which are capable of suffering from or afflicted with an HCV-associated disorder. Examples of subjects include mammals, *e.g.*, humans, dogs, cows, horses, pigs, sheep, goats, cats, mice, rabbits, rats, and transgenic non-human animals. In certain embodiments, the subject is a human, *e.g.*, a human suffering from, at risk of suffering from, or potentially capable of suffering from an HCV-associated disorder, and for diseases or conditions described herein, *e.g.*, HCV infection. In another embodiment, the subject is a cell.

The language "HCV-modulating compound," "modulator of HCV" or "HCV inhibitor" refers to compounds that modulate, *e.g.*, inhibit, or otherwise alter, the activity of HCV. Similarly, an "NS3/NS4A protease inhibitor," or an "NS2/NS3 protease inhibitor" refers to a compound that modulates, *e.g.*, inhibits, or otherwise alters, the interaction of these proteases with one another. Examples of HCV-modulating compounds include compounds of Formula I, subformulae thereof, as well as compounds of Examples 1-19 and Tables A and B (including pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, or racemates thereof).

Additionally, the method includes administering to a subject an effective amount of an HCV-modulating compound of the invention, *e.g.*, HCV-modulating compounds of Formula I or

Formula III, as well as Table A (including salts thereof, e.g., pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, diastereomers, or racemates thereof).

Unless indicated otherwise, the nomenclature of substituents that are not explicitly defined herein are arrived at by naming the terminal portion of the functionality followed by the adjacent functionality toward the point of attachment. For example, the substituent "arylalkyloxycarbonyl" refers to the group (aryl)-(alkyl)-O-C(O)-.

It is understood that in all substituted groups defined above, polymers arrived at by defining substituents with further substituents to themselves are not intended for inclusion herein. In such cases, the maximum number of such substitutions is three. For example, serial substitutions of substituted aryl groups with two other substituted aryl groups are limited to -substituted aryl-(substituted aryl)-substituted aryl.

Similarly, it is understood that the above definitions are not intended to include impermissible substitution patterns (e.g., methyl substituted with 5 fluoro groups). Such impermissible substitution patterns are well known to the skilled artisan.

The term "alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, *etc.*), branched-chain alkyl groups (isopropyl, tert-butyl, isobutyl, *etc.*), cycloalkyl (alicyclic) groups (cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. Furthermore, the expression "C_x-C_y-alkyl", wherein x is 1-5 and y is 2-10 indicates a particular alkyl group (straight- or branched-chain) of a particular range of carbons. For example, the expression C_1-C_4-alkyl includes, but is not limited to, methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl and sec-butyl. Moreover, the term C_{3-6}-cycloalkyl includes, but is not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. As discussed below, these alkyl groups, as well as cycloalkyl groups, may be further substituted. "C_0-$C_n$alkyl" refers to a single covalent bond (C_0) or an alkyl group having from 1 to n carbon atoms; for example "C_0-C_4alkyl" refers to a single covalent bond or a C_1-C_4alkyl group; "C_0-C_8alkyl" refers to a single covalent bond or a C_1-C_8alkyl group. In some instances, a substituent of an alkyl group is specifically indicated. For example, "C_1-C_4hydroxyalkyl" refers to a C_1-C_4alkyl group that has at least one hydroxy substituent.

"Alkylene" refers to a divalent alkyl group, as defined above. C_0-C_4alkylene is a single covalent bond or an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms; and C_0-C_6alkylene is a single covalent bond or an alkylene group having from 1 to 6 carbon atoms.

A "cycloalkyl" is a group that comprises one or more saturated and/or partially saturated rings in which all ring members are carbon, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,

cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, adamantyl, decahydro-naphthalenyl, octahydro-indenyl, and partially saturated variants of the foregoing, such as cyclohexenyl. Cycloalkyl groups do not comprise an aromatic ring or a heterocyclic ring. Certain cycloalkyl groups are C_3-C_8cycloalkyl, in which the group contains a single ring with from 3 to 8 ring members. A "(C_3-C_8cycloalkyl)C_0-C_4alkyl" is a C_3-C_8cycloalkyl group linked via a single covalent bond or a C_1-C_4alkylene group.

Moreover, alkyl (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, *etc.*) include both "unsubstituted alkyl" and "substituted alkyl", the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone, which allow the molecule to perform its intended function.

The term "substituted" is intended to describe moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more atoms, *e.g.* C, O or N, of a molecule. Such substituents can include, for example, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, morpholino, phenol, benzyl, phenyl, piperazine, cyclopentane, cyclohexane, pyridine, 5H-tetrazole, triazole, piperidine, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

Further examples of substituents of the invention, which are not intended to be limiting, include moieties selected from straight or branched alkyl (preferably C_1-C_5), cycloalkyl (preferably C_3-C_8), alkoxy (preferably C_1-C_6), thioalkyl (preferably C_1-C_6), alkenyl (preferably C_2-C_6), alkynyl (preferably C_2-C_6), heterocyclic, carbocyclic, aryl (*e.g.*, phenyl), aryloxy (*e.g.*, phenoxy), aralkyl (*e.g.*, benzyl), aryloxyalkyl (*e.g.*, phenyloxyalkyl), arylacetamidoyl, alkylaryl, heteroaralkyl, alkylcarbonyl and arylcarbonyl or other such acyl group, heteroarylcarbonyl, or heteroaryl group, $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (*e.g.*, $-NH_2$), $(CR'R'')_{0-3}CN$ (*e.g.*, -CN), $-NO_2$, halogen (*e.g.*, -F, -Cl, -Br, or -I), $(CR'R'')_{0-3}C(halogen)_3$ (*e.g.*, $-CF_3$), $(CR'R'')_{0-3}CH(halogen)_2$, $(CR'R'')_{0-3}CH_2(halogen)$, $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}CHO$, $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$, $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (*e.g.*, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (*e.g.*, $-CH_2OCH_3$ and $-OCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (*e.g.*, -SH and $-SCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}OH$ (*e.g.*, -OH), $(CR'R'')_{0-3}COR'$, $(CR'R'')_{0-3}$(substituted or unsubstituted phenyl), $(CR'R'')_{0-3}(C_3$-C_8 cycloalkyl), $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (*e.g.*, $-CO_2H$), or $(CR'R'')_{0-3}OR'$ group, or the side chain of any naturally occurring amino acid; wherein R' and R" are each independently hydrogen, a C_1-C_5 alkyl, C_2-C_5 alkenyl, C_2-C_5 alkynyl,

or aryl group. Such substituents can include, for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, oxime, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. In certain embodiments, a carbonyl moiety (C=O) may be further derivatized with an oxime moiety, *e.g.*, an aldehyde moiety may be derivatized as its oxime (-C=N-OH) analog. It will be understood by those skilled in the art that the moieties substituted on the hydrocarbon chain can themselves be substituted, if appropriate. Cycloalkyls can be further substituted, *e.g.*, with the substituents described above. An "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl (*e.g.*, phenylmethyl (*i.e.*, benzyl)).

The term "alkenyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one double bond.

For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (*e.g.*, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, etc.), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (alicyclic) groups (cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term alkenyl further includes alkenyl groups that include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkenyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C_2-C_6 for straight chain, C_3-C_6 for branched chain). Likewise, cycloalkenyl groups may have from 3-8 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 5 or 6 carbons in the ring structure. The term C_2-C_6 includes alkenyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

Moreover, the term alkenyl includes both "unsubstituted alkenyls" and "substituted alkenyls", the latter of which refers to alkenyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro,

trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "alkynyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one triple bond.

For example, the term "alkynyl" includes straight-chain alkynyl groups (*e.g.*, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl, *etc.*), branched-chain alkynyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkynyl groups. The term alkynyl further includes alkynyl groups that include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkynyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, C_2-C_6 for straight chain, C_3-C_6 for branched chain). The term C_2-C_6 includes alkynyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

Moreover, the term alkynyl includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "amine" or "amino" should be understood as being broadly applied to both a molecule, or a moiety or functional group, as generally understood in the art, and may be primary, secondary, or tertiary. The term "amine" or "amino" includes compounds where a nitrogen atom is covalently bonded to at least one carbon, hydrogen or heteroatom. The terms include, for example, but are not limited to, "alkylamino," "arylamino," "diarylamino," "alkylarylamino," "alkylaminoaryl," "arylaminoalkyl," "alkaminoalkyl," "amide," "amido," and "aminocarbonyl." The term "alkyl amino" comprises groups and compounds wherein the nitrogen is bound to at least one additional alkyl group. The term "dialkyl amino" includes groups wherein the nitrogen atom is bound to at least two additional alkyl groups. The term "arylamino" and "diarylamino" include groups wherein the nitrogen is bound to at least one or two aryl groups, respectively. The term "alkylarylamino," "alkylaminoaryl" or "arylaminoalkyl" refers to an amino group which is bound to at least one alkyl group and at least one aryl group. The term "alkaminoalkyl" refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bound to a nitrogen atom which is also bound to an alkyl group.

The term "amide," "amido" or "aminocarbonyl" includes compounds or moieties which contain a nitrogen atom which is bound to the carbon of a carbonyl or a thiocarbonyl group. The term includes "alkaminocarbonyl" or "alkylaminocarbonyl" groups which include alkyl, alkenyl, aryl or alkynyl groups bound to an amino group bound to a carbonyl group. It includes arylaminocarbonyl and arylcarbonylamino groups which include aryl or heteroaryl moieties bound to an amino group which is bound to the carbon of a carbonyl or thiocarbonyl group. The terms "alkylaminocarbonyl," "alkenylaminocarbonyl," "alkynylaminocarbonyl," "arylaminocarbonyl," "alkylcarbonylamino," "alkenylcarbonylamino," "alkynylcarbonylamino," and "arylcarbonylamino" are included in term "amide." Amides also include urea groups (aminocarbonylamino) and carbamates (oxycarbonylamino).

The term "aryl" includes aromatic groups, including 5- and 6-membered single-ring aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, for example, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiaozole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, and pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, *e.g.*, tricyclic, bicyclic, *e.g.*, naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzoimidazole, benzothiophene, methylenedioxyphenyl, quinoline, isoquinoline, anthryl, phenanthryl, napthridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles," "heteroaryls" or "heteroaromatics." The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylaminoacarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings which are not aromatic so as to form a polycycle (*e.g.*, tetralin).

Certain aryl groups recited herein are C_6-C_{10}arylC_0-C_8alkyl groups (*i.e.*, groups in which a 6- to 10-membered carbocyclic group comprising at least one aromatic ring is linked via a single covalent bond or a C_1-C_8alkylene group). Such groups include, for example, phenyl and indanyl, as well as groups in which either of the foregoing is linked via C_1-C_8alkylene, preferably via C_1-C_4alkylene. Phenyl groups linked via a single covalent bond or C_1-C_8alkylene group are designated phenylC_0-C_8alkyl (*e.g.*, benzyl, 1-phenyl-ethyl, 1-phenyl-propyl and 2-phenyl-ethyl).

The term heteroaryl, as used herein, represents a stable monocyclic or bicyclic ring of up to 7 atoms in each ring, wherein at least one ring is aromatic and contains from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. Heteroaryl groups within the scope of this definition include but are not limited to: acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, pyrrazolyl, indolyl, benzotriazolyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrahydroquinoline. As with the definition of heterocycle below, "heteroaryl" is also understood to include the N-oxide derivative of any nitrogen-containing heteroaryl. In cases where the heteroaryl substituent is bicyclic and one ring is non-aromatic or contains no heteroatoms, it is understood that attachment is via the aromatic ring or via the heteroatom containing ring, respectively.

The term "heterocycle" or "heterocyclyl" as used herein is intended to mean a 5- to 10-membered aromatic or nonaromatic heterocycle containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, and includes bicyclic groups. "Heterocyclyl" therefore includes the above mentioned heteroaryls, as well as dihydro and tetrathydro analogs thereof. Further examples of "heterocyclyl" include, but are not limited to the following: benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolazinyl, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrahydropyranyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, azetidinyl, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinolinyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidinyl, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof. Attachment of a heterocyclyl substituent can occur via a carbon atom or via a heteroatom.

A "heterocycleC_0-C_8alkyl" is a heterocyclic group linked via a single covalent bond or C_1-C_8alkylene group. A (4- to 7-membered heterocycle)C_0-C_8alkyl is a heterocyclic group (*e.g.*, monocyclic or bicyclic) having from 4 to 7 ring members linked via a single covalent bond or an alkylene group having from 1 to 8 carbon atoms. A "(6-membered heteroaryl)C_0-C_8alkyl" refers to a heteroaryl group linked via a direct bond or C_1-C_8alkyl group.

The term "acyl" includes compounds and moieties which contain the acyl radical

(CH_3CO-) or a carbonyl group. The term "substituted acyl" includes acyl groups where one or more of the hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "acylamino" includes moieties wherein an acyl moiety is bonded to an amino group. For example, the term includes alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido groups.

The term "alkoxy" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, isopropyloxy, propoxy, butoxy, and pentoxy groups and may include cyclic groups such as cyclopentoxy. Examples of substituted alkoxy groups include halogenated alkoxy groups. The alkoxy groups can be substituted with groups such as alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moieties. Examples of halogen substituted alkoxy groups include, but are not limited to, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, *etc.*

The term "carbonyl" or "carboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to an oxygen atom, and tautomeric forms thereof. Examples of moieties that contain a carbonyl include aldehydes, ketones, carboxylic acids, amides, esters, anhydrides, *etc.* The term "carboxy moiety" or "carbonyl moiety" refers to groups such as "alkylcarbonyl" groups wherein an alkyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkenylcarbonyl" groups wherein an alkenyl group is covalently bound to a carbonyl group, "alkynylcarbonyl" groups wherein an alkynyl group is covalently bound to a carbonyl group, "arylcarbonyl" groups wherein an aryl group is covalently attached to the carbonyl group.

Furthermore, the term also refers to groups wherein one or more heteroatoms are covalently bonded to the carbonyl moiety. For example, the term includes moieties such as, for example, aminocarbonyl moieties, (wherein a nitrogen atom is bound to the carbon of the carbonyl group, *e.g.*, an amide), aminocarbonyloxy moieties, wherein an oxygen and a nitrogen atom are both bond to the carbon of the carbonyl group (*e.g.*, also referred to as a "carbamate"). Furthermore, aminocarbonylamino groups (*e.g.*, ureas) are also include as well as other combinations of carbonyl groups bound to heteroatoms (*e.g.*, nitrogen, oxygen, sulfur, *etc.* as well as carbon atoms). Furthermore, the heteroatom can be further substituted with one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, acyl, *etc.* moieties.

The term "thiocarbonyl" or "thiocarboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to a sulfur atom. The term "thiocarbonyl moiety" includes moieties that are analogous to carbonyl moieties. For example, "thiocarbonyl" moieties include aminothiocarbonyl, wherein an amino group is bound to the carbon atom of the thiocarbonyl group, furthermore other thiocarbonyl moieties include, oxythiocarbonyls (oxygen bound to the carbon atom), aminothiocarbonylamino groups, *etc.*

The term "ether" includes compounds or moieties that contain an oxygen bonded to two different carbon atoms or heteroatoms. For example, the term includes "alkoxyalkyl" which refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group covalently bonded to an oxygen atom that is covalently bonded to another alkyl group.

The term "ester" includes compounds and moieties that contain a carbon or a heteroatom bound to an oxygen atom that is bonded to the carbon of a carbonyl group. The term "ester" includes alkoxycarboxy groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, *etc.* The alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are as defined above.

The term "thioether" includes compounds and moieties which contain a sulfur atom bonded to two different carbon or hetero atoms. Examples of thioethers include, but are not limited to alkthioalkyls, alkthioalkenyls, and alkthioalkynyls. The term "alkthioalkyls" include compounds with an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bonded to a sulfur atom that is bonded to an alkyl group. Similarly, the term "alkthioalkenyls" and alkthioalkynyls" refer to compounds or moieties wherein an alkyl, alkenyl, or alkynyl group is bonded to a sulfur atom which is covalently bonded to an alkynyl group.

The term "hydroxy" or "hydroxyl" includes groups with an –OH or $-O^-$.

The term "halogen" includes fluorine, bromine, chlorine, iodine, *etc.* The term "perhalogenated" generally refers to a moiety wherein all hydrogens are replaced by halogen atoms.

The term "heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Preferred heteroatoms are nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus.

It is to be understood that all of the compounds of the invention described above will further include bonds between adjacent atoms and/or hydrogens as required to satisfy the valence of each atom. That is, bonds and/or hydrogen atoms are added to provide the following number of total bonds to each of the following types of atoms: carbon: four bonds; nitrogen: three bonds; oxygen: two bonds; and sulfur: two bonds.

Groups that are "optionally substituted" are unsubstituted or are substituted by other than hydrogen at one or more available positions, typically 1, 2, 3, 4 or 5 positions, by one or more suitable groups (which may be the same or different). Optional substitution is also indicated by the phrase "substituted with from 0 to X substituents," where X is the maximum number of possible substituents. Certain optionally substituted groups are substituted with from 0 to 2, 3 or 4 independently selected substituents (*i.e.*, are unsubstituted or substituted with up to the recited maximum number of substitutents).

It will also be noted that the substituents of some of the compounds of this invention include isomeric cyclic structures. It is to be understood accordingly that constitutional isomers of particular substituents are included within the scope of this invention, unless indicated otherwise. For example, the term "tetrazole" includes tetrazole, 2*H*-tetrazole, 3*H*-tetrazole, 4*H*-tetrazole and 5*H*-tetrazole.

As used herein, the term "isomers" refers to different compounds that have the same molecular formula but differ in arrangement and configuration of the atoms. Also as used herein, the term "an optical isomer" or "a stereoisomer" refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. "Enantiomers" are a pair of stereoisomers that are non-superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic" mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers" are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be

defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, optically pure forms and intermediate mixtures. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfornate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, , hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, copper and the like; particularly preferred are the ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like, specifically such as ,

isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a parent compound, a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labeled compounds of the invention, i.e. compounds of formula (I), wherein (1) one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature, and/or (2) the isotopic ratio of one or more atoms is different from the naturally occurring ratio.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention comprises isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labeled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the

accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds of formula (I) that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of formula (I) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula (I) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of formula (I).

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drugs, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviating, inhibiting, preventing and/or ameliorating a condition, or a disorder or a disease (i) mediated by NS3/NS4 serine protease activity; or (2) reducing or inhibiting the activity of NS3 serine protease; or (3) reducing or inhibiting replication of at least one virus which encodes a NS3 serine protease. In another non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reducing or inhibiting viral load and/or viral replication. The meaning of the term "a therapeutically effective amount"

as illustrated in the above embodiment for NS3 protease also applies by the same means to any other relevant proteins/peptides/enzymes, such as NS2 protease, the NS3 protease, the NS3 helicase, the NS5a protein, and/or the NS5b polymerase, and the like.

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Preferably, the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In a preferred embodiment, the subject is a primate. In another preferred embodiment, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (*e.g.* "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric

excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Compounds of the present invention are either obtained in the free form, as a salt thereof, or as prodrug derivatives thereof.

When both a basic group and an acid group are present in the same molecule, the compounds of the present invention may also form internal salts, e.g., zwitterionic molecules.

The present invention also provides pro-drugs of the compounds of the present invention that converts *in vivo* to the compounds of the present invention. A pro-drug is an active or inactive compound that is modified chemically through *in vivo* physiological action, such as hydrolysis, metabolism and the like, into a compound of this invention following administration of the prodrug to a subject. The suitability and techniques involved in making and using pro-drugs are well known by those skilled in the art. Prodrugs can be conceptually divided into two non-exclusive categories, bioprecursor prodrugs and carrier prodrugs. See *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generally, bioprecursor prodrugs are compounds, which are inactive or have low activity compared to the corresponding active drug compound, that contain one or more protective groups and are converted to an active form by metabolism or solvolysis. Both the active drug form and any released metabolic products should have acceptably low toxicity.

Carrier prodrugs are drug compounds that contain a transport moiety, *e.g.*, that improve uptake and/or localized delivery to a site(s) of action. Desirably for such a carrier prodrug, the linkage between the drug moiety and the transport moiety is a covalent bond, the prodrug is inactive or less active than the drug compound, and any released transport moiety is acceptably non-toxic. For prodrugs where the transport moiety is intended to enhance uptake, typically the release of the transport moiety should be rapid. In other cases, it is desirable to utilize a moiety that provides slow release, *e.g.*, certain polymers or other moieties, such as cyclodextrins. Carrier prodrugs can, for example, be used to improve one or more of the following properties: increased lipophilicity, increased duration of pharmacological effects, increased site-specificity, decreased toxicity and adverse reactions, and/or improvement in drug formulation (*e.g.*, stability, water solubility, suppression of an undesirable organoleptic or physiochemical property). For example, lipophilicity can be increased by esterification of (a) hydroxyl groups with lipophilic carboxylic acids (e.g., a carboxylic acid having at least one lipophilic moiety), or (b) carboxylic acid groups with lipophilic alcohols (e.g., an alcohol having at least one lipophilic moiety, for example aliphatic alcohols).

Exemplary prodrugs are, *e.g.*, esters of free carboxylic acids and *S*-acyl derivatives of thiols and *O*-acyl derivatives of alcohols or phenols, wherein acyl has a meaning as defined herein. Preferred are pharmaceutically acceptable ester derivatives convertible by solvolysis under physiological conditions to the parent carboxylic acid, *e.g.*, lower alkyl esters, cycloalkyl esters, lower alkenyl esters, benzyl esters, mono- or di-substituted lower alkyl esters, such as the □-(amino, mono- or di-lower alkylamino, carboxy, lower alkoxycarbonyl)-lower alkyl esters, the □-(lower alkanoyloxy, lower alkoxycarbonyl or di-lower alkylaminocarbonyl)-lower alkyl esters, such as the pivaloyloxymethyl ester and the like conventionally used in the art. In addition, amines have been masked as arylcarbonyloxymethyl substituted derivatives which are cleaved by esterases *in vivo* releasing the free drug and formaldehyde (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Moreover, drugs containing an acidic NH group, such as imidazole, imide, indole and the like, have been masked with N-acyloxymethyl groups (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Hydroxy groups have been masked as esters and ethers. EP 039,051 (Sloan and Little) discloses Mannich-base hydroxamic acid prodrugs, their preparation and use.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, etc. In addition, the

pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form including capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories, or in a liquid form including solutions, suspensions or emulsions. The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifers and buffers etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets and gelatin capsules comprising the active ingredient together with

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or

e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed

with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with carrier. Carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin, eyes and mucas membranes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for vaginal application, *e.g.*, for the prevention of HCV infection. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are preferably packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (*e. g.*, vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present

invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, *e.g.*, preferably aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

The activity of a compound according to the present invention can be assessed by *in vitro* & *in vivo* methods including but not limited to the methods provided *infra*.

In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and another therapeutic agent(s). Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable excipient, as described above.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I). In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

In the combination therapies of the invention, the compound of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (*e.g.* in the case of a kit comprising the compound of the invention and the other therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, *e.g.* during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent.

Accordingly, the invention provides the use of a compound of formula (I) for treating a disease or condition mediated by NS3 protease activity, including but not limited to viral infections selected from HCV, HIV and the like, wherein the medicament is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by NS3 protease activity], wherein the medicament is administered with a compound of formula (I).

The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by NS3 protease activity, wherein the compound of formula (I) is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by NS3 protease activity, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with a compound of formula (I). The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by NS3 protease activity, wherein the compound of formula (I) is administered with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by NS3 protease activity, wherein the other therapeutic agent is administered with a compound of formula (I).

The invention also provides the use of a compound of formula (I) for treating a viral infection, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a viral, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with a compound of formula (I).

In one embodiment, the other therapeutic agent is selected from:

A compound of the present invention may also be used in combination with other agents, *e.g.*, an additional HCV-modulating compound that is or is not of the formula I, for treatment of and HCV-associated disorder in a subject.

By the term "combination", is meant either a fixed combination in one dosage unit form,

or a kit of parts for the combined administration where a compound of the present invention and a combination partner may be administered independently at the same time or

separately within time intervals that especially allow that the combination partners show a cooperative, *e.g.*, synergistic, effect, or any combination thereof.

For example, WO 2005/042020, incorporated herein by reference in its entirety, describes the combination of various HCV inhibitors with a cytochrome P450 ("CYP") inhibitor. Any CYP inhibitor that improves the pharmacokinetics of the relevant NS3/4A protease may be used in combination with the compounds of this invention. These CYP inhibitors include, but are not limited to, ritonavir (WO 94/14436, incorporated herein by reference in its entirety), ketoconazole, troleandomycin, 4-methyl pyrazole, cyclosporin, NIM811, clomethiazole, cimetidine, itraconazole, fluconazole, miconazole, fluvoxamine, fluoxetine, nefazodone, sertraline, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdine, erythromycin, VX-944, and VX-497. Preferred CYP inhibitors include ritonavir, ketoconazole, troleandomycin, 4-methyl pyrazole, cyclosporin, NIM811, and clomethiazole.

Methods for measuring the ability of a compound to inhibit CYP activity are known (see, *e.g.*, US 6,037,157 and Yun, et al. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993); incorporated herein by reference). For example, a compound to be evaluated may be incubated with 0.1, 0.5, and 1.0 mg protein/ml, or other appropriate concentration of human hepatic microsomes (e. g., commercially available, pooled characterized hepatic microsomes) for 0, 5, 10, 20, and 30 minutes, or other appropriate times, in the presence of an NADPH-generating system. Control incubations may be performed in the absence of hepatic microsomes for 0 and 30 minutes (triplicate). The samples may be analyzed for the presence of the compound. Incubation conditions that produce a linear rate of compound metabolism will be used a guide for further studies. Experiments known in the art can be used to determine the kinetics of the compound metabolism (K_m and V_{max}). The rate of disappearance of compound may be determined and the data analyzed according to Michaelis-Menten kinetics by using Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee, or nonlinear regression analysis.

Inhibition of metabolism experiments may then be performed. For example, a compound (one concentration, $< K_m$) may be incubated with pooled human hepatic microsomes in the absence or presence of a CYP inhibitor (such as ritonavir) under the conditions determined above. As would be recognized, control incubations should contain the same concentration of organic solvent as the incubations with the CYP inhibitor. The concentrations of the compound in the samples may be quantitated, and the rate of

disappearance of parent compound may be determined, with rates being expressed as a percentage of control activity.

Methods for evaluating the influence of co-administration of a compound of the invention and a CYP inhibitor in a subject are also known (see, *e.g.*, US2004/0028755; incorporated herein by reference). Any such methods could be used in connection with this invention to determine the pharmacokinetic impact of a combination. Subjects that would benefit from treatment according to this invention could then be selected.

Accordingly, one embodiment of this invention provides a method for administering an inhibitor of CYP3A4 and a compound of the invention. Another embodiment of this invention provides a method for administering an inhibitor of isozyme 3A4 ("CYP3A4"), isozyme 2C19 ("CYP2C19"), isozyme 2D6 ("CYP2D6"), isozyme 1A2 ("CYP1A2"), isozyme 2C9 ("CYP2C9"), or isozyme 2E1 ("CYP2E1"). In embodiments where the protease inhibitor is VX-950 (or a sterereoisomer thereof), the CYP inhibitor preferably inhibits CYP3A4.

As would be appreciated, CYP3A4 activity is broadly observed in humans. Accordingly, embodiments of this invention involving inhibition of isozyme 3A4 would be expected to be applicable to a broad range of patients.

Accordingly, this invention provides methods wherein the CYP inhibitor is administered together with the compound of the invention in the same dosage form or in separate dosage forms.

The compounds of the invention (e.g., compound of Formula I or subformulae thereof) may be administered as the sole ingredient or in combination or alteration with other antiviral agents, especially agents active against HCV. In combination therapy, effective dosages of two or more agents are administered together, whereas in alternation or sequential-step therapy, an effective dosage of each agent is administered serially or sequentially. In general, combination therapy is typically preferred over alternation therapy because it induces multiple simultaneous stresses on the virus. The dosages given will depend on absorption, inactivation and excretion rate of the drug as well as other factors. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens and schedules should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions. The efficacy of a drug against the viral infection can be prolonged, augmented, or restored by administering the compound in combination or alternation with a second, and perhaps third antiviral compound that induces a different gene mutation than that caused by the principle drug in a drug resistant virus. Alternatively, the pharmacokinetic, biodistribution or other parameters of the drug can be altered by such combination or alternation therapy.

Daily dosages required in practicing the method of the present invention will vary depending upon, for example, the compound of the invention employed , the host, the mode of

administration, the severity of the condition to be treated. A preferred daily dosage range is about from 1 to 50 mg/kg per day as a single dose or in divided doses. Suitable daily dosages for patients are on the order of from e.g. 1 to 20 mg/kg p.o or i.v. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 0.25 to 10 mg/kg active ingredient, e.g. compound of Formula I or any subformulae thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers therefor. The amount of co-agent in the dosage form can vary greatly, e.g., 0.00001 to 1000mg/kg active ingredient.

Daily dosages with respect to the co-agent used will vary depending upon, for example, the compound employed, the host, the mode of administration and the severity of the condition to be treated. For example, lamivudine may be administered at a daily dosage of 100mg. The pegylated interferon may be administered parenterally one to three times per week, preferably once a week, at a total weekly dose ranging from 2 to 10 million IU, more preferable 5 to 10 million IU, most preferable 8 to 10 million IU. Because of the diverse types of co-agent that may be used, the amounts can vary greatly, e.g., .0001 to 5,000 mg/kg per day.

The current standard of care for treating hepatitis C is the combination of pegylated interferon alpha with ribavirin, of which the recommended doses are1.5 μg/kg/wk peginterferon alfa-2b or 180 μg/wk peginterferon alfa-2a, plus 1,000 to 1,200 mg daily of ribavirin for 48 weeks for genotype I patients, or 800 mg daily of ribavirin for 24 weeks for genotype 2/3 patients.

The compound of the invention (e.g., compound of Formula I or subformulae thereof) and co-agents of the invention may be administered by any conventional route, in particular enterally, e.g. orally, for example in the form of solutions for drinking, tablets or capsules or parenterally, for example in the form of injectable solutions or suspensions. Certain preferred pharmaceutical compositions may be e.g. those based on microemulsions as described in UK 2,222,770 A.

The compound of the invention (e.g., compound of Formula I or subformulae thereof) are administered together with other drugs (co-agents) e.g. a drug which has anti-viral activity, especially anti-Flaviviridae activity, most especially anti-HCV activity, e.g. an interferon, e.g. interferon-α-2a or interferon-α-2b, e.g. Intron^{R} A, Roferon^{R}, Avonex^{R}, Rebif^{R} or Betaferon^{R}, or an interferon conjugated to a water soluble polymer or to human albumin, e.g. albuferon, an anti-viral agent, e.g. ribavirin, lamivudine, the compounds disclosed in US patent no. 6,812,219 and WO 2004/002422 A2 (the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties), an inhibitor of the HCV or other Flaviviridae virus encoded factors like the NS3/4A protease, helicase or RNA polymerase or a prodrug of such an inhibitor, an anti-fibrotic agent, e.g. a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g. imatinib, an immune modulating agent, e.g. mycophenolic acid, a salt or a prodrug thereof, e.g. sodium mycophenolate or mycophenolate mofetil, or a S1P receptor agonist, e.g. FTY720 or an analogue thereof optionally

phosphorylated, e.g. as disclosed in EP627406A1, EP778263A1, EP1002792A1, WO02/18395, WO02/76995, WO 02/06268, JP2002316985, WO03/29184, WO03/29205, WO03/62252 and WO03/62248, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties.

Conjugates of interferon to a water-soluble polymer are meant to include especially conjugates to polyalkylene oxide homopolymers such as polyethylene glycol (PEG) or polypropylene glycols, polyoxyethylenated polyols, copolymers thereof and block copolymers thereof. As an alternative to polyalkylene oxide-based polymers, effectively non-antigenic materials such as dextran, polyvinyl pyrrolidones, polyacrylamides, polyvinyl alcohols, carbohydrate-based polymers and the like can be used. Such interferon-polymer conjugates are described in U.S. Pat. Nos. 4,766,106, 4,917,888, European Patent Application No. 0 236 987, European Patent Application No. 0 510 356 and International Application Publication No. WO 95/13090, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties. Since the polymeric modification sufficiently reduces antigenic responses, the foreign interferon need not be completely autologous. Interferon used to prepare polymer conjugates may be prepared from a mammalian extract, such as human, ruminant or bovine interferon, or recombinantly produced. Preferred are conjugates of interferon to polyethylene glycol, also known as pegylated interferons.

Especially preferred conjugates of interferon are pegylated alfa-interferons, for example pegylated interferon-α-2a, pegylated interferon-α-2b; pegylated consensus interferon or pegylated purified interferon- α product. Pegylated interferon- α -2a is described e.g. in European Patent 593,868 (incorporated herein by reference in its entirety) and commercially available e. g. under the tradename PEGASYS® (Hoffmann-La Roche). Pegylated interferon- α -2b is described, e.g. in European Patent 975,369 (incorporated herein by reference in its entirety) and commercially available e.g. under the tradename PEG-INTRON A® (Schering Plough). Pegylated consensus interferon is described in WO 96/11953 (incorporated herein by reference in its entirety). The preferred pegylated α-interferons are pegylated interferon-α-2a and pegylated interferon-α-2b. Also preferred is pegylated consensus interferon.

Other preferred co-agents are fusion proteins of an interferon, for example fusion proteins of interferon- α -2a, interferon- α -2b; consensus interferon or purified interferon-α product, each of which is fused with another protein. Certain preferred fusion proteins comprise an interferon (e.g., interferon- α -2b) and an albumin as described in U.S. Patent 6,973,322 and international publications WO02/60071, WO05/003296 and WO05/077042 (Human Genome Sciences). A preferred interferon conjugated to a human albumin is Albuferon (Human Genome Sciences).

Cyclosporins which bind strongly to cyclophilin but are not immunosuppressive include those cyclosporins recited in U.S. Patents 5,767,069 and 5,981,479 and are incorporated herein by reference. Melle[4]-Cyclosporin (i.e., NIM811) and Debio-025 (Debiopharm) are preferred non-immunosuppressive cyclosporins. Certain other cyclosporin derivatives are described in WO2006039668 (Scynexis) and WO2006038088 (Debiopharm SA) and are incorporated herein by reference. A cyclosporin is considered to be non-immunosuppressive when it has an activity in the Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) of no more than 5%, preferably no more than 2%, that of cyclosporin A. The Mixed Lymphocyte Reaction is described by T. Meo in "Immunological Methods", L. Lefkovits and B. Peris, Eds., Academic Press, N.Y. pp. 227 – 239 (1979). Spleen cells (0.5×10^6) from Balb/c mice (female, 8 – 10 weeks) are co-incubated for 5 days with 0.5×10^6 irradiated (2000 rads) or mitomycin C treated spleen cells from CBA mice (female, 8 – 10 weeks). The irradiated allogeneic cells induce a proliferative response in the Balb c spleen cells which can be measured by labeled precursor incorporation into the DNA. Since the stimulator cells are irradiated (or mitomycin C treated) they do not respond to the Balb/c cells with proliferation but do retain their antigenicity. The IC_{50} found for the test compound in the MLR is compared with that found for cyclosporin A in a parallel experiment. In addition, non-immunosuppressive cyclosporins lack the capacity of inhibiting CN and the downstream NF-AT pathway. [Melle][4]-ciclosporin is a preferred non-immunosuppressive cyclophilin-binding cyclosporin for use according to the invention.

Ribavirin (1-β-D-ribofuranosyl-1-1,2,4-triazole-3-caroxamide) is a synthetic, non-interferon-inducing, broad spectrum antiviral nucleoside analog sold under the trade name, Virazole (The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304,1989). United States Patent No. 3,798,209 and RE29,835 (incorporated herein by reference in their entireties) disclose and claim ribavirin. Ribavirin is structurally similar to guanosine, and has *in vitro* activity against several DNA and RNA viruses including *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

Ribavirin reduces serum amino transferase levels to normal in 40% of patients, but it does not lower serum levels of HCV-RNA (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). Thus, ribavirin alone is not effective in reducing viral RNA levels. Additionally, ribavirin has significant toxicity and is known to induce anemia. Ribavirin is not approved for monotherapy against HCV; it is approved in combination with interferon alpha-2a or interferon alpha-2b for the treatment of HCV.

A further preferred combination is a combination of a compound of the invention (e.g., a compound of Formula I or any subformulae thereof) with a non-immunosuppressive cyclophilin-binding cyclosporine, with mycophenolic acid, a salt or a prodrug thereof, and/or with a S1P receptor agonist, e.g. FTY720.

Additional examples of compounds that can be used in combination or alternation treatments include:

(1) Interferons, including interferon alpha 2a or 2b and pegylated (PEG) interferon alpha 2a or 2b, for example:

(a) Intron-A®, interferon alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);

(b) PEG-Intron®, peginteferon alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);

(c) Roferon®, recombinant interferon alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);

(d) Pegasys®, peginterferon alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);

(e) Berefor®, interferon alfa 2 available (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT);

(f) Sumiferon®, a purified blend of natural alpha interferons (Sumitomo, Japan)

(g) Wellferon®, lymphoblastoid interferon alpha n1 (GlaxoSmithKline);

(h) Infergen®, consensus alpha interferon (InterMune Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA);

(i) Alferon®, a mixture of natural alpha interferons (Interferon Sciences, and Purdue Frederick Co., CT);

(j) Viraferon®;

(k) Consensus alpha interferon from Amgen, Inc., Newbury Park, CA,

Other forms of interferon include: interferon beta, gamma, tau and omega, such as Rebif (Interferon beta 1a) by Serono, Omniferon (natural interferon) by Viragen, REBIF (interferon beta-1a) by Ares-Serono, Omega Interferon by BioMedicines; oral Interferon Alpha by Amarillo Biosciences; an interferon conjugated to a water soluble polymer or to a human albumin, e.g., Albuferon (Human Genome Sciences), an antiviral agent, a consensus interferon, ovine or bovine interferon-tau

Conjugates of interferon to a water-soluble polymer are meant to include especially conjugates to polyalkylene oxide homopolymers such as polyethylene glocol (PEG) or polypropylene glycols, polyoxyethylenated polyols, copolymers thereof and block copolymers thereof. As an alternative to polyalkylene oxid-based polymers, effectively non-antigenic materials such as dextran, polyvinyl pyrrolidones, polyacrylamides, polyvinyl alcohols, carbohydrate-based polymers and the like can be used. Since the polymeric modification sufficiently reduces antigenic response, the foreign interferon need not be completely autologous. Interferon used to prepare polymer conjugates may be prepared from a mammalian extract, such as human, ruminant or bovine interferon, or recombinantly produced.

Preferred are conjugates of interferon to polyethylene glycol, also known as pegylated interferons.

(2) Ribavirin, such as ribavirin (1-beta-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide) from Valeant Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA); Rebetol® from Schering Corporation, Kenilworth, NJ, and Copegus® from Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ; and new ribavirin analogues in development such as Levovirin and Viramidine by Valeant,

(3) Thiazolidine derivatives which show relevant inhibition in a reverse-phase HPLC assay with an NS3/4A fusion protein and NS5A/5B substrate (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), especially compound RD-1-6250, possessing a fused cinnamoyl moiety substituted with a long alkyl chain, RD4 6205 and RD4 6193;

(4) Thiazolidines and benzanilides identified in Kakiuchi N. et al. *J. FEBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. et al. *Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246;*

(5) A phenan-threnequinone possessing activity against protease in a SDS-PAGE and autoradiography assay isolated from the fermentation culture broth of Streptomyces sp., Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), and Sch 351633, isolated from the fungus *Penicillium griseofulvum,* which demonstrates activity in a scintillation proximity assay (Chu M. et al, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

(6) Protease inhibitors.

Examples include substrate-based NS3 protease inhibitors (Attwood et al., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood et al, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Pub. DE 19914474; Tung et al. *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*; PCT WO 98/17679), including alphaketoamides and hydrazinoureas, and inhibitors that terminate in an electrophile such as a boronic acid or phosphonate (Llinas-Brunet et al. *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734) are being investigated.

Non-substrate-based NS3 protease inhibitors such as 2,4,6-trihydroxy-3-nitro-benzamide derivatives (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238 643-647; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), including RD3-4082 and RD3-4078, the former substituted on the amide with a 14 carbon chain and the latter processing a *para*-phenoxyphenyl group are also being investigated.

Sch 68631, a phenanthrenequinone, is an HCV protease inhibitor (Chu M et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). In another example by the same authors, Sch 351633, isolated from the fungus *Penicillium grieofulvum*, was identified as a protease inhibitor (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). Nanomolar potency

against the HCV NS3 protease enzyme has been achieved by the design of selective inhibitors based on the macromolecule eglin c. Eglin c, isolated from leech, is a potent inhibitor of several serine proteases such as S. griseus proteases A and B, ∀-chymotrypsin, chymase and subtilisin. Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

U.S. patents disclosing protease inhibitors for the treatment of HCV include, for example, U.S. Patent No. 6,004,933 to Spruce et al (incorporated herein by reference in its entirety) which discloses a class of cysteine protease inhibitors for inhibiting HCV endopeptidase 2; U.S. Patent No. 5,990,276 to Zhang et al.(incorporated herein by reference in its entirety) which discloses synthetic inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease; U.S. Patent No. 5,538,865 to Reyes et al.(incorporated herein by reference in its entirety). Peptides as NS3 serine protease inhibitors of HCV are disclosed in WO 02/008251 to Corvas International, Inc., and WO 02/08187 and WO 02/008256 to Schering Corporation (incorporated herein by reference in their entireties). HCV inhibitor tripeptides are disclosed in U.S. Patent Nos. 6,534,523, 6,410,531 and 6,420,380 to Boehringer Ingelheim and WO 02/060926 to Bristol Myers Squibb (incorporated herein by reference in their entireties). Diaryl peptides as NS3 serine protease inhibitors of HCV are disclosed in WO 02/48172 to Schering Corporation (incorporated herein by reference). Imidazoleidinones as NS3 serine protease inhibitors of HCV are disclosed in WO 02/18198 to Schering Corporation and WO 02/48157 to Bristol Myers Squibb (incorporated herein by reference in their entireties). WO 98/17679 to Vertex Pharmaceuticals and WO 02/48116 to Bristol Myers Squibb also disclose HCV protease inhibitors (incorporated herein by reference in their entireties).

HCV NS3-4A serine protease inhibitors including BILN 2061 by Boehringer Ingelheim, VX-950 by Vertex, SCH 6/7 by Schering-Plough, TMC-435350 (Tibotec / Johnson&Johnson) and other compounds currently in preclinical development;

Substrate-based NS3 protease inhibitors, including alphaketoamides and hydrazinoureas, and inhibitors that terminate in an elecrophile such as a boronic acid or phosphonate; Non-substrate-based NS3 protease inhibitors such as 2,4,6-trihydroxy-3-nitro-benzamide derivatives including RD3-4082 and RD3-4078, the former substituted on the amide with a 14 carbon chain and the latter processing a para-phenoxyphenyl group; and Sch68631, a phenanthrenequinone, an HCV protease inhibitor.

Sch 351633, isolated from the fungus *Penicillium griseofulvum* was identified as a protease inhibitor. Eglin c, isolated from leech is a potent inhibitor of several serine proteases such as S. griseus proteases A and B, a-chymotrypsin, chymase and subtilisin.

US patent no. 6004933 (incorporated herein by reference in its entirety) discloses a class of cysteine protease inhibitors from inhibiting HCV endopeptidase 2; synthetic inhibitors of HCV NS3 protease (pat), HCV inhibitor tripeptides (pat), diaryl peptides such as NS3 serine

protease inhibitors of HCV (pat), Imidazolidindiones as NS3 serine protease inhibitors of HCV (pat).

Thiazolidines and benzanilides (ref). Thiazolidine derivatives which show relevant inhibition in a reverse-phase HPLC assay with an NS3/4A fusion protein and NS5A/5B substrate especially compound RD-16250 possessing a fused cinnamoyl moiety substituted with a long alkyl chain, RD4 6205 and RD4 6193.

HCV NS5A inhibitors including BMS-790052 by Bristol-Myers Squibb and other compounds currently in preclinical development.

Phenan-threnequinone possessing activity against protease in a SDS-PAGE and autoradiography assay isolated from the fermentation culture broth of *Streptomyces* sp, Sch68631 and Sch351633, isolated from the fungus *Penicillium griseofulvum*, which demonstrates activity in a scintillation proximity assay.

(7) Nucleoside or non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, such as 2'-C-methyl-3'-O-L-valine ester ribofuranosyl cytidine (Idenix) as disclosed in WO 2004/002422 A2 (incorporated herein by reference in its entirety), R803 (Rigel), JTK-003 (Japan Tabacco), HCV-086 (ViroPharma/Wyeth) and other compounds currently in preclinical development;

gliotoxin (ref) and the natural product cerulenin;

2'-fluoronucleosides;

other nucleoside analogues as disclosed in WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO 01/90121, WO 01/92282, and US patent no. 6,812,219, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety.

Idenix Pharmaceuticals discloses the use of branched nucleosides in the treatment of flaviviruses (including HCV) and pestiviruses in International Publication Nos. WO 01/90121 and WO 01/92282 (incorporated herein by reference in their entireties). Specifically, a method for the treatment of hepatitis C infection (and flaviviruses and pestiviruses) in humans and other host animals is disclosed in the Idenix publications that includes administering an effective amount of a biologically active 1', 2', 3' or 4'-branced B-D or B-L nucleosides or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, administered either alone or in combination with another antiviral agent, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier. Certain preferred biologically active 1', 2', 3', or 4' branched B-D or B-L nucleosides, including Telbivudine, are described in U.S. Patents 6,395,716 and 6,875,751, each of which are incorporated herein by reference.

Other patent applications disclosing the use of certain nucleoside analogs to treat hepatitis C virus include: PCTCA00/01316 (WO 01/32153; filed November 3, 2000) and

PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; filed February 19, 2001) filed by BioChem Pharma, Inc., (now Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; filed January 18, 2002) and PCT/US02/03086 (WO 02/057287; filed January 18, 2002) filed by Merck & Co., Inc., PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; published August 21, 2001) filed by Roche, and PCT Publication Nos. WO 01/79246 (filed April 13, 2001), WO 02/32920 (filed October 18, 2001) and WO 02/48165 by Pharmasset, Ltd. (the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties)

PCT Publication No. WO 99/43691 to Emory University (incorporated herein by reference in its entirety), entitled "2'-Fluoronucleosides" discloses the use of certain 2'-fluoronucleosides to treat HCV.

Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA)) described the structure activity relationship of 2'-modified nucleosides for inhibition of HCV.

Bhat et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA); p A75) describes the synthesis and pharmacokinetic properties of nucleoside analogues as possible inhibitors of HCV RNA replication. The authors report that 2'-modified nucleosides demonstrate potent inhibitory activity in cell-based replicon assays.

Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga)p A76) also described the effects of the 2'-modified nucleosides on HCV RNA replication.

(8) Nucleotide polymerase inhibitors and gliotoxin (Ferrari R. et al. *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654), and the natural product cerulenin (Lohmann V. et al. *Virology*, 1998, 249, 108-118);

(9) HCV NS3 helicase inhibitors, such as VP_50406 by ViroPhama and compounds from Vertex. Other helicase inhibitors (Diana G.D. et al., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, U.S. Patent No. 5,633,358 (incorporated herein by reference in its entirety); Diana G.D. et al., *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(10) Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides (S-ODN) complementary to sequence stretches in the 5' non-coding region (NCR) of the virus (Alt M. et al., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), or nucleotides 326-348 comprising the 3' end of the NCR and nucleotides 371-388 located in the core coding region of the HCV RNA (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 199, 181, 251-257); such as ISIS 14803 by Isis Pharm/Elan, antisense by Hybridon, antisense by AVI bioPharma,

(11) Inhibitors of IRES-dependent translation (Ikeda N et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Japanese Patent Pub. JP-08268890; Kai Y et al. *Prevention and treatment of viral diseases,* Japanese Patent Pub. JP-10101591); such as ISIS 14803 by Isis Pharm/Elan, IRES inhibitor by Anadys, IRES inhibitors by Immusol, targeted RNA chemistry by PTC Therapeutics

(12) Ribozymes, such as nuclease-resistant ribozymes (Maccjak, D.J. et al., *Hepatology* 1999, 30, abstract 995) and those directed in U.S. Patent No. 6,043,077 to Barber et al., and U.S. Patent Nos. 5,869,253 and 5,610,054 to Draper et al.(incorporated herein by reference in their entireties) for example, HEPTAZYME by RPI

(13) siRNA directed against HCV genome

(14) HCV replication inhibitor of any other mechanisms such as by VP50406ViroPharama/Wyeth, inhibitors from Achillion, Arrow

(15) An inhibitor of other targets in the HCV life cycle including viral entry, assembly and maturation

(16) An immune modulating agent such as an IMPDH inhibitor, mycophenolic acid, a salt or a prodrug thereof sodium mycophenolate or mycophenolate mofetil, or Merimebodib (VX-497); thymosin alpha-1 (Zadaxin, by SciClone); or a S1P receptor agonist, e.g. FTY720 or analogue thereof optionally phosphorylated.

(17) An anti-fibrotic agent, such as a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, imatinib (Gleevac), IP-501 by Indevus, and Interferon gamma 1b from InterMune

(18) Therapeutic vaccine by Intercell, Epimmune/Genecor, Merix, Tripep (Chron-VacC), immunotherapy (Therapore) by Avant, T cell therapy by CellExSys, monoclonal antibody XTL-002 by STL, ANA 246 and ANA 246 BY Anadys,

(19) Other miscellaneous compounds including 1-amino-alkylcyclohexanes (U.S. Patent No. 6,034,134 to Gold et al.), alkyl lipids (U.S. Pat. No. 5,922,757 to Chojkier et al.), vitamin E and other anti-oxidants (U.S. Patent. No. 5,922,757 to Chojkier et al.), amantadine, bile acids (U.S. Pat. No. 5,846,99964 to Ozeki et al.), N-(phosphonoacetl)-L-aspartic acid,)U.S. Pat. No. 5,830,905 to Diana et al.), benzenedicarboxamides (U.S. Pat. No. 5,633,388 to Diane et al.), polyadenylic acid derivatives (U.s. Pat. No. 5,496,546 to Wang et al.), 2'3'-dideoxyinosine (U.S. Pat. No. 5,026,687 to Yarchoan et al.), benzimidazoles (U.S. Pat. No. 5,891,874 to Colacino et al.), plant extracts (U.S. Pat. No. 5,837,257 to Tsai et al., U.S. Pat. No. 5,725,859 to Omer et al., and U.S. Pat. No. 6,056,961) and piperidines (U.S. Pat. No. 5,830,905 to Diana et al.); the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties. Also,squalene, telbivudine, N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid, benzenedicarboxamides, polyadenylic acid

derivatives, glycosylation inhibitors, and nonspecific cytoprotective agents that block cell injury caused by the virus infection.

(20) Any other compound currently in preclinical or clinical development for the treatment of HCV, including Interleukin-10 (Schering-Plough), AMANTADINE (Symmetrel) by Endo Labs Solvay, caspase inhibitor IDN-6556 by Idun Pharma, HCV/MF59 by Chiron, CIVACIR (Hepatitis C Immune Globulin) by NABI, CEPLENE (histamine dichloride) by Maxim, IDN-6556 by Idun PHARM, T67, a beta-tubulin inhibitor, by Tularik, a therapeutic vaccine directed to E2 by Innogenetics, FK788 by Fujisawa Helathcare, IdB1016 (Siliphos, oral silybin-phosphatidyl choline phytosome), fusion inhibitor by Trimeris, Dication by Immtech, hemopurifier by Aethlon Medical, UT 231B by United Therapeutics.

(21) Purine nucleoside analog antagonists of TlR7 (toll-like receptors) developed by Anadys, e.g., Isotorabine (ANA245) and its prodrug (ANA975), which are described in European applications EP348446 and EP636372, International Publications WO03/045968, WO05/121162 and WO05/25583, and U.S. Patent 6/973322, each of which is incorporated by reference.

(22) Non-nucleoside inhibitors developed by Genelabs and described in International Publications WO2004/108687, WO2005/12288, and WO2006/076529, each of which is incorporated by reference.

(23) Other co-agents (*e.g.*, non-immunomodulatory or immunomodulatory compounds) that may be used in combination with a compound of this invention include, but are not limited to, those specified in WO 02/18369 and WO2008021927A2 (e.g., BMS-790052), the structures of said compounds are incorporated herein by reference.

Methods of this invention may also involve administration of another component comprising an additional agent selected from an immunomodulatory agent; an antiviral agent; an inhibitor of HCV protease; an inhibitor of another target in the HCV life cycle; a CYP inhibitor; or combinations thereof.

Accordingly, in another embodiment, this invention provides a method comprising administering a compound of the invention and another anti-viral agent, preferably an anti-HCV agent. Such anti-viral agents include, but are not limited to, immunomodulatory agents, such as α, β, and δ interferons, pegylated derivatized interferon-a compounds, and thymosin; other anti-viral agents, such as ribavirin, amantadine, and telbivudine; other inhibitors of hepatitis C proteases (NS2-NS3 inhibitors and NS3-NS4A inhibitors); inhibitors of other targets in the HCV life cycle, including helicase, polymerase, and metalloprotease inhibitors; inhibitors of internal ribosome entry; broad-spectrum viral inhibitors, such as IMPDH inhibitors (*e.g.*, compounds of United States Patent 5,807, 876,6, 498,178, 6,344, 465,6, 054,472, WO 97/40028, WO

98/40381, WO 00/56331, and mycophenolic acid and derivatives thereof, and including, but not limited to VX-497, VX-148, and/or VX-944); or combinations of any of the above.

In accordance with the foregoing the present invention provides in a yet further aspect(s):

- A pharmaceutical combination comprising a) a first agent which is a compound of the invention, e.g. a compound of formula I or any subformulae thereof, and b) a co-agent, e.g. a second drug agent as defined above.

- A method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a compound of the invention, e.g. a compound of formula I or any subformulae thereof, and a co-agent, e.g. a second drug agent as defined above.

The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time. Fixed combinations are also within the scope of the present invention. The administration of a pharmaceutical combination of the invention results in a beneficial effect, e.g. a synergistic therapeutic effect, compared to a monotherapy applying only one of its pharmaceutically active ingredients.

Each component of a combination according to this invention may be administered separately, together, or in any combination thereof. As recognized by skilled practitioners, dosages of interferon are typically measured in IU (*e.g.*, about 4 million IU to about 12 million IU).

If an additional agent is selected from another CYP inhibitor, the method would, therefore, employ two or more CYP inhibitors. Each component may be administered in one or more dosage forms. Each dosage form may be administered to the patient in any order.

The compound of the invention and any additional agent may be formulated in separate dosage forms. Alternatively, to decrease the number of dosage forms administered to a patient, the compound of the invention and any additional agent may be formulated together in any combination. For example, the compound of the invention inhibitor may be formulated in one dosage form and the additional agent may be formulated together in another dosage form. Any separate dosage forms may be administered at the same time or different times.

Alternatively, a composition of this invention comprises an additional agent as described herein. Each component may be present in individual compositions, combination compositions, or in a single composition.

Use in HCV-associated disorders

The compounds of the present invention have valuable pharmacological properties and are useful in the treatment of diseases. In certain embodiments, compounds of the invention are useful in the treatment of HCV-associated disorders, *e.g.*, as drugs to treat HCV infection.

The term "use" includes any one or more of the following embodiments of the invention, respectively: the use in the treatment of HCV-associated disorders; the use for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of these diseases, *e.g.*, in the manufacture of a medicament; methods of use of compounds of the invention in the treatment of these diseases; pharmaceutical preparations having compounds of the invention for the treatment of these diseases; and compounds of the invention for use in the treatment of these diseases; as appropriate and expedient, if not stated otherwise. In particular, diseases to be treated and are thus preferred for use of a compound of the present invention are selected from HCV-associated disorders, including those corresponding to HCV-infection, as well as those diseases that depend on the activity of one or more of the NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B proteins, or a NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A or NS5A-NS5B complex. The term "use" further includes embodiments of compositions herein which bind to an HCV protein sufficiently to serve as tracers or labels, so that when coupled to a fluor or tag, or made radioactive, can be used as a research reagent or as a diagnostic or an imaging agent.

In certain embodiments, a compound of the present invention is used for treating HCV-associated diseases, and use of the compound of the present invention as an inhibitor of any one or more HCVs. It is envisioned that a use can be a treatment of inhibiting one or more strains of HCV.

Assays

The inhibition of HCV activity may be measured as using a number of assays available in the art. An example of such an assay can be found in Anal Biochem. 1996 240(1): 60-7; which is incorporated by reference in its entirety. Assays for measurement of HCV activity are also described in the experimental section below.

Synthetic Procedure

Compounds of the present invention are prepared from commonly available compounds using procedures known to those skilled in the art, including any one or more of the following conditions without limitation:

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group," unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are

described for example in standard reference works, such as *e.g.*, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: http://www.science-of-synthesis.com (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (*i.e.*, without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.*, by enzymatic cleavage).

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known per se into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by, *e.g.*, medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.*, using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

General process conditions

The following applies in general to all processes mentioned throughout this disclosure.

The process steps to synthesize the compounds of the invention can be carried out under reaction conditions that are known per se, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.*, in the H^+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of

from about -100 °C to about 190°C, including, for example, from approximately -80°C to approximately 150°C, for example at from -80 to -60°C, at room temperature, at from -20 to 40°C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described in Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofurane or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or N-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

Exemplification of the Invention

The invention is further illustrated by the following examples, which should not be construed to limit the scope of the invention. . Demonstration of efficacy in these assays is

predictive of efficacy in subjects.

GENERAL SYNTHESIS METHODS

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

LIST OF ABBREVIATIONS

Ac	acetyl
ACN	Acetonitrile
AcOEt / EtOAc	Ethyl acetate
AcOH	acetic acid
aq	aqueous
Ar	aryl
Bn	benzyl
Bu	butyl (nBu = n-butyl, tBu = tert-butyl)
CDI	Carbonyldiimidazole
CH_3CN	Acetonitrile
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene
DCE	1,2-Dichloroethane
DCM	Dichloromethane
DIPEA	N-Ethyldiisopropylamine
DMAP	Dimethylaminopyridine
DMF	N,N'-Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
EI	Electrospray ionisation
Et_2O	Diethylether
Et_3N	Triethylamine
Ether	Diethylether

EtOH	Ethanol
FC	Flash Chromatography
h	hour(s)
HATU	O-(7-Azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HCl	Hydrochloric acid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
H_2O	Water
L	liter(s)
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry
Me	methyl
MeI	Iodomethane
MeOH	Methanol
mg	milligram
min	minute(s)
mL	milliliter
MS	Mass Spectrometry
Pd/C	palladium on charcoal
PG	protecting group
Ph	phenyl
Prep	Preparative
Rf	ratio of fronts
RP	reverse phase
Rt	Retention time
rt	Room temperature
SiO_2	Silica gel

TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TEA	Triethylamine
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofurane
TLC	Thin Layer Chromatography

HPLC methods:

Method A:

HPLC

Instrument: Agilent system

Column: Zorbax eclipse XDB-C18, 1.8 microm., 2.1 x 50 mm, flow 1 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % CF3CO2H), H2O (0.1% CF3CO2H)

Gradient: 0-0.8 min: 10-95% CH3CN, 0.8-1.2 min: 95% CH3CN, 1.2-1.6 min 95% to 10% CH3CN

Method A2:

HPLC

Instrument: Agilent system

Column: MN Nucleosil C18HD CC70, 4 microm, 2.1 x 50 mm, flow 1 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % CF3CO2H), H2O (0.1% CF3CO2H)

Gradient: 0-6 min: 20-100% CH3CN, 6-7.5 min: 100% CH3CN, 7.5-8.0 min 100-20% CH3CN

Method A3:

HPLC

Instrument: Agilent system

Column: Agilent Eclipse, 1.8 microm., 4.6 x 50 mm, flow 1 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % CF3CO2H), H2O (0.1% CF3CO2H)

Gradient: 0-6 min: 20-100% CH3CN, 6-7.5 min: 100% CH3CN, 7.5-8.0 min 100-20% CH3CN

Method A4:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Inertsil C8-3; 3.0x30mm; 3 µm particle size, flow 2 mL/min

Solvent: CH3CN, H2O (5 mM ammonium formate)

Gradient: 0-1.7 min: 5-95% CH3CN, hold for 0.3 min, 2-2.1 min 95-5% CH3CN

Method A5:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Inertsil ODS-3; 3.0x30mm; 3 µm particle size, flow 2 mL/min

Solvent: CH3CN, H2O (5 mM ammonium formate)

Gradient: 0-1.7 min: 20-95% CH3CN, hold for 0.3 min, 2-2.1 min 95-20% CH3CN

Method A6:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Waters Atlantis dC18; 4.6x150mm; 5 µm particle size, flow 1.41 mL/min

Solvent: CH3CN (0.07% TFA), H2O (0.1% TFA)

Gradient: 0-19 min: 5-95% CH3CN, hold for 0.8 min

Method B:

HPLC

Instrument: Agilent system

Column: Waters Symmetry C18, 3.5 microm., 2.1 x 50 mm, flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % CF3CO2H), H2O (0.1% CF3CO2H)

Gradient: 0-3.5 min: 20-95% CH3CN, 3.5-5 min: 95% CH3CN, 5.5-5.55 min 95% to 20% CH3CN

Method C:

HPLC

Instrument: Agilent system

Column: MN Nucleosil C18HD CC70, 4 microm., flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % CF3CO2H), H2O (0.1% CF3CO2H)

Gradient: 0-3.5 min: 20-95% CH3CN, 3.5-5 min: 95% CH3CN, 5.5-5.55 min 95% to 20% CH3CN, 5.55-6 min 20% CH3CN

Method D:

HPLC

Instrument: Agilent system

Column: Waters SunFire, 2.5 microm., 3 x 30 mm, flow 1.4 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % CF3CO2H), H2O (0.1% CF3CO2H)

Gradient: 0-2.5 min: 10-98% CH3CN, 2.5-3.2 min: 98% CH3CN, 3.2-3.21 min 98% to 10% CH3CN, 3.21-3.25 min 10% CH3CN

Method E:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Waters SunFire, 2.5 microm., 3 x 30 mm, flow 1.4 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

Gradient: 0-2.5 min: 10-98% CH3CN, 2.5-3.2 min: 98% CH3CN, 3.2-3.21 min 98% to 10% CH3CN, 3.21-3.25 min 10% CH3CN

Method F:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Waters SunFire, 2.1 x 50 mm, flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

Gradient: 0-2.5 min: 10-98% CH3CN, 2.5-3.2 min: 98% CH3CN, 3.2-3.21 min 98% to 10% CH3CN, 3.21-3.25 min 10% CH3CN

Method G:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Halo C18, 2.7 microm., 2.1 x 30 mm, flow 1.1 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

Gradient: 0-2 min: 5-95% CH3CN, 2-2.6 min: 95% CH3CN, 2.6-2.65 min 95% to 5% CH3CN, 2.65-3 min 5% CH3CN

Method H:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: YMC ODS, 2.5 microm., 2.1 x 50 mm, flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

Gradient: 0-3.5 min: 20-95% CH3CN, 3.5-5.5 min: 95% CH3CN, 5.5-5.55 min 95% to 20% CH3CN, 5.55-6 min 20% CH3CN

Method I:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Waters Atlantis, 2.1 x 30 mm, flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

Gradient: 0-2.5 min: 20-95% CH3CN, 2.5-4.5 min: 95% CH3CN, 4.5-4.55 min 95% to 20% CH3CN, 4.55-5 min 20% CH3CN

Method I2:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Waters Atlantis, 2.1 x 30 mm, flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

Gradient: 0-2.5 min: 5-95% CH3CN, 2.5-4.5 min: 95% CH3CN, 4.5-4.55 min 95% to 5% CH3CN, 4.55-5 min 5% CH3CN

Method I3:

LCMS

Instrument: Agilent system

Column: Waters Atlantis, 3.0 microm., 2.1 x 30 mm, flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

Gradient: 0-3.5 min: 20-95% CH3CN, 3.5-4.5 min: 95% CH3CN, 4.5-4.55 min 95% to 20% CH3CN, 4.55-5 min 20% CH3CN

Method J:

MS

Instrument: Agilent system

Method: Flow injection

Detection: API-ES, positive/negative

Method K:

Preparative HPLC

Instrument: Gilson system

column: waters C18 ODB, 5 microm, 50 x 19 mm

solvent: CH3CN (0.1% HCO2H); H2O (0.1% HCO2H)

Method L:

Preparative HPLC

Instrument: Gilson

Column: Sun-Fire prep C18 OBD 5 microm, Column 19 x 50 mm (flow 20mL/min) or column 30 x 100 mm (flow 40mL/min)

Solvent: CH3CN (0.1% CF3CO2H) and H2O (0.1% CF3CO2H)

Gradient: 0-20 min: 5-100% CH3CN

Method M:

UPLC-MS

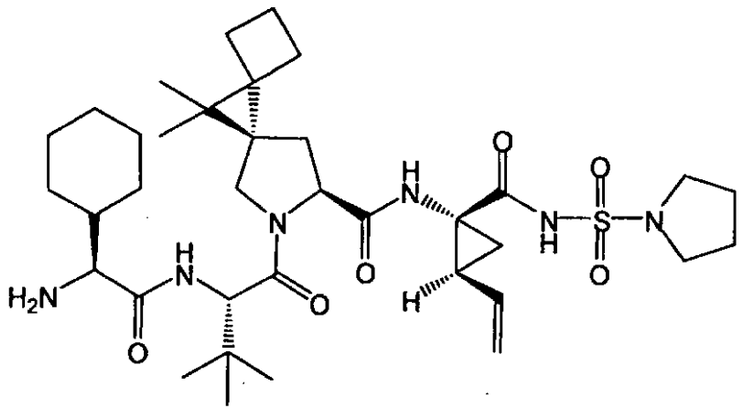
Instrument: Waters

Column: Waters Atlantis, 2.1 x 30 mm, flow 0.6 mL/min

Solvent: CH3CN (0.1 % HCO2H), H2O (0.1% HCO2H)

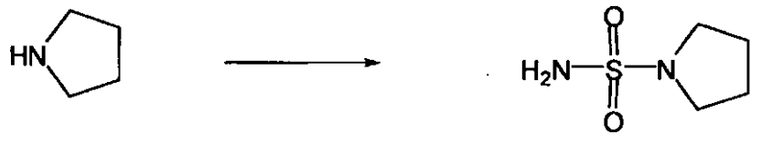
Gradient: 0-2.5 min: 20-95% CH3CN, 2.5-4.5 min: 95% CH3CN, 4.5-4.55 min 95% to 20% CH3CN, 4.55-5 min 20% CH3CN

Preparation of Intermediate I:



Intermediate I

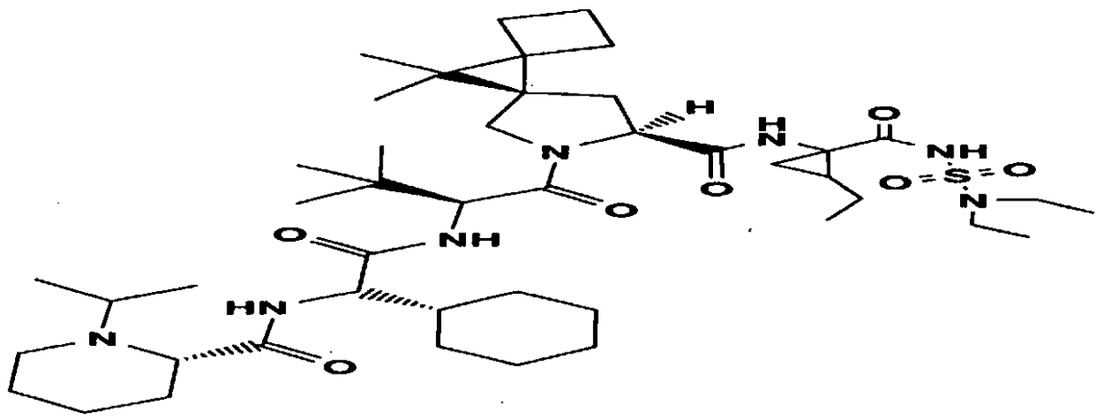
Step 1a:



Compound 1a

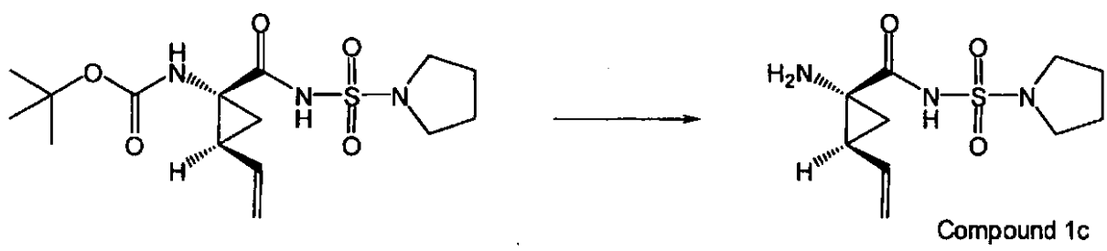
A suspension of N-(tert-butoxycarbonyl)-N-[4- (dimethylazaniumylidene)-1,4-dihydropyridin-1-ylsulfonyl]azanide (3 g; 9.955 mmol) prepared according to the procedure from Winum *et al* (Organic Letters **2001**, *3*, 2241) in DCM (24 mL) was treated with pyrrolidine (0.864 mL; 10.453 mmol) and stirred at rt for 24 h. The reaction mixture was chromatographed by FC on silica gel (eluent: CH_2Cl_2/EtOAc 100:1) to give [N-(tert-butoxycarbonyl)]-pyrrolidine-1-sulfonic acid amide. TLC: Rf (DCM/EtOAc 100:1) = 0.40. A solution of [N-(tert-butoxycarbonyl)]-pyrrolidine-1-sulfonic acid amide (57.09 g; 223 mmol) in DCM (450 mL) was treated with TFA (120 mL; 1.56 mol) and stirred at rt for 7 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residual oil was triturated with diisopropylether. The resulting powder was washed with diisopropylether and dried under high vacuum to provide Compound 1a. TLC: Rf (DCM/EtOAc 50:1) = 0.10.

Step 1b:



A solution of (1R,2S)-1-tert-butoxycarbonylamino-2-vinyl-cyclopropanecarboxylic acid prepared according to the procedure described in WO2000/09558 (8.24 g; 36.3 mmol) in THF (160 mL) was treated with CDI (9.09 g; 54.4 mmol) and heated to reflux for 1 h. The resulting reaction mixture was cooled to rt and treated with Compound 1a (7.62 g; 50.8 mmol) followed by DBU (8.28 g; 54.4 mmol). After 16 h at rt the reaction mixture was concentrated, the residue was taken up in DCM and washed with a saturated aq solution of $KHSO_4$ (3x). The aq phases were extracted with DCM, the organics were combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel (eluent: hexane/EtOAc 4:1) to give Compound 1b. LCMS (method F) Rt = 3.21 min; MS (method J): M/z = 358 [M-1]

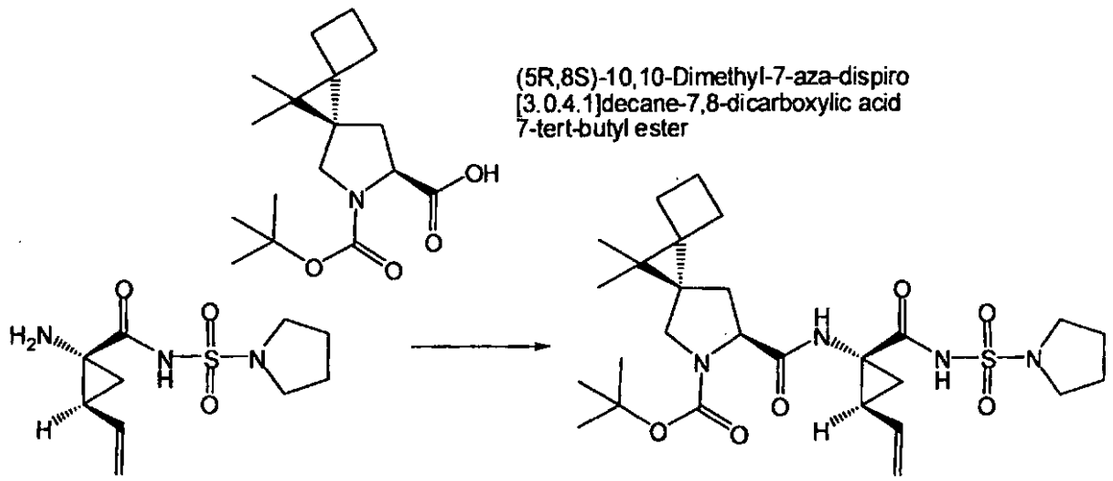
Step 1c:



Compound 1c

Compound 1b (7.84 g; 21.81 mmol) was treated with 4N HCl in dioxane (84 mL) at rt. After 1.5 h the reaction mixture was concentrated under high vacuum to give Compound 1c as its hydrochloride salt. LCMS (method E) Rt = 1.10 min; MS (method J): M/z = 260 [M+1]

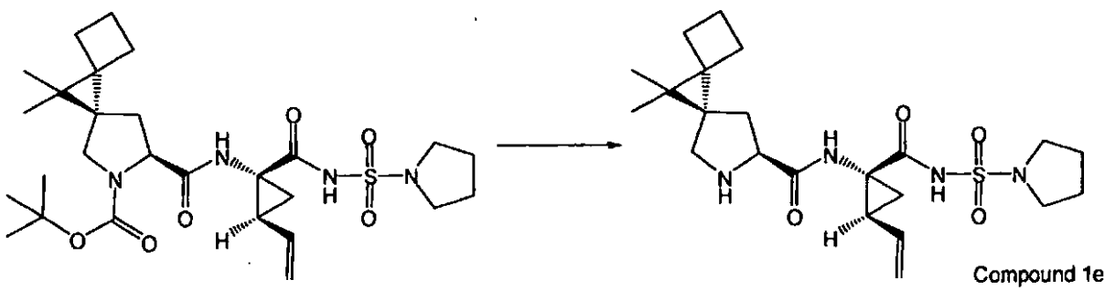
Step 1d:



Compound 1d

(5R,8S)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-7,8-dicarboxylic acid 7-tert-butyl ester is prepared by the procedure provided at page 113, line 12 to page 114, line 7 of copending international patent application PCT/EP08/063460, which passage is expressly incorporated herein by reference. A solution of Compound 1c hydrochloride (1.363 g; 4.01 mmol) and (5R,8S)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-7,8-dicarboxylic acid 7-tert-butyl ester (1.24 g; 4.01 mmol) in DMF (20 mL) was treated with DIPEA (2.745 mL; 16.03 mmol), cooled to 0 °C and treated with HBTU (1.9 g; 5.01 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at rt for 19 h, partitioned between water and EtOAc: The organics were washed sequentially with saturated aq $KHSO_4$, $NaCO_3$ and water, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel (eluent: DCM/MeOH 50:1) to give Compound 1d. TLC: Rf (DCM/MeOH 98:2) = 0.28; MS (method J): M/z = 549 [M-1]

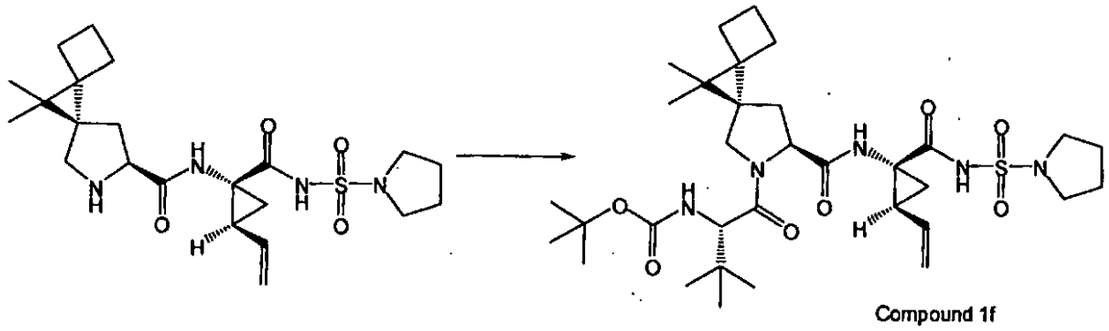
Step 1e:



Compound 1e

Compound 1e hydrochloride was obtained from Compound 1d (0.296 g; 0.537 mmol) according to the method described at step 1c. TLC: Rf (DCM/MeOH 9:1) = 0.48; MS (method J): M/z = 451 [M+1]

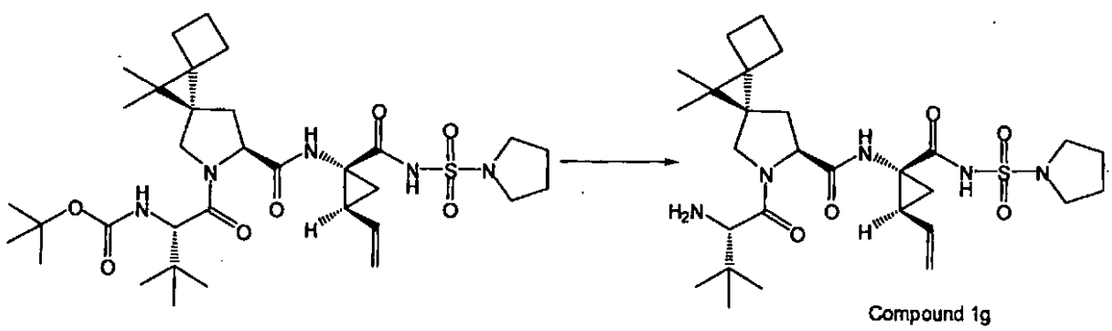
Step 1f:



Compound 1f

A solution of Compound 1e (0.287 g; 0.536 mmol) and BOC-L-tert-leucine (0.248 g; 1.072 mmol) in DCM (15 mL) was cooled to 0 °C and treated with DIPEA (0.46 mL; 2.68 mmol) and HATU (0.611 g; 1.608 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 20 h, concentrated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (method K). After workup (Workup 2 = fractions were treated with $NaHCO_3$ and concentrated; residue partitioned between water and EtOAc, extracted with EtOAc; organics combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated) Compound 1f was obtained. TLC: Rf (DCM/MeOH 96:4) = 0.70; MS (method J): M/z = 662 [M-1]

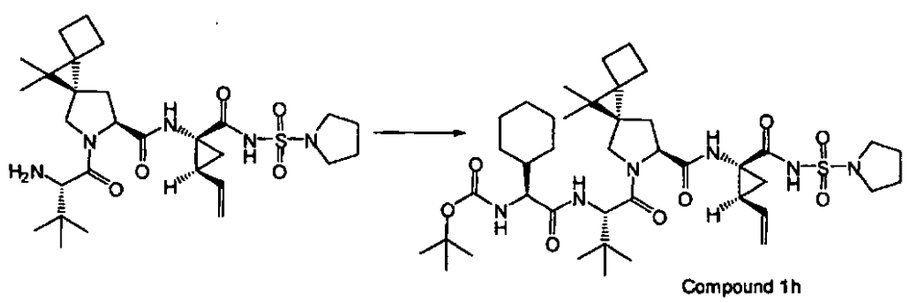
Step 1g:



Compound 1g

Compound 1g hydrochloride was obtained from Compound 1f (0.204 g; 0.307 mmol) according to the method described at step 1c. TLC: Rf (DCM/MeOH 9:1) = 0.39; MS (method J): M/z = 564 [M+1]

Step 1h:

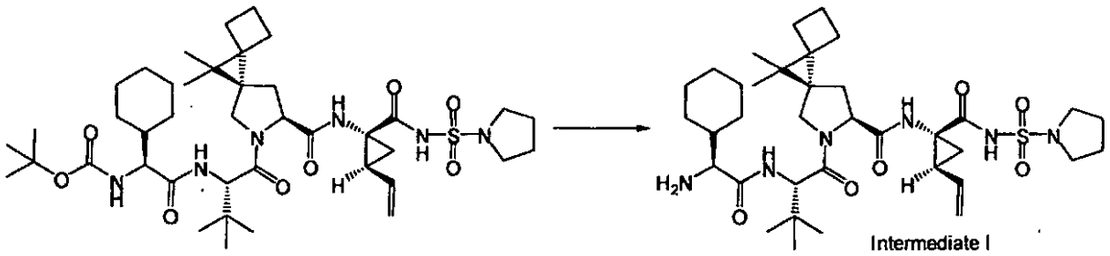


Compound 1h

A solution of Compound 1g (1.845 g; 3.07 mmol) and BOC-L-cyclohexylglycine (1.582 g; 6.15 mmol) in DCM (65 mL) was cooled to 0 °C and treated with DIPEA (2.68 mL; 15.37 mmol)

followed by HATU (3.51 g; 9.22 mmol). After 16 h at rt the reaction mixture was partitioned between DCM and 1N HCl, the organics were extracted with saturated aq $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by preparative HPLC (method K) followed by workup (Workup 2) afforded Compound 1h. LC-MS (method E): Rt = 3.18 min; M/z = 826 [M+Na]

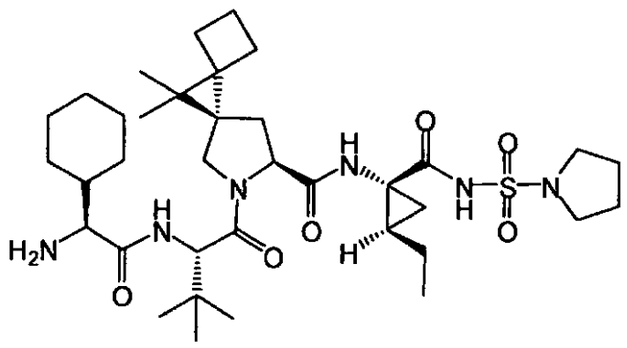
Step 1i:



Intermediate I

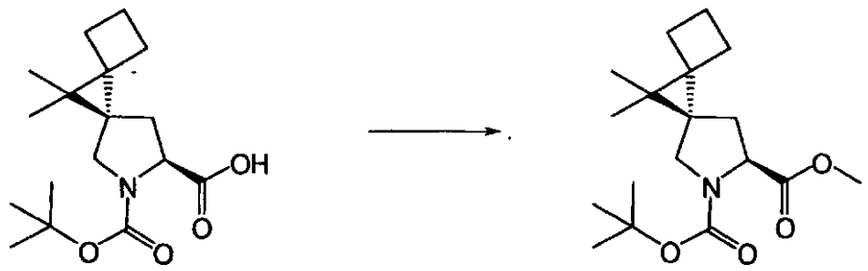
Intermediate I hydrochloride was obtained from Compound 1h (1.64 g; 2.042 mmol) according to the method described at step 1c. LC-MS (method E): Rt = 1.95 min; M/z = 703 [M+1]

Preparation of Intermediate II:



Intermediate II

Step 2a:



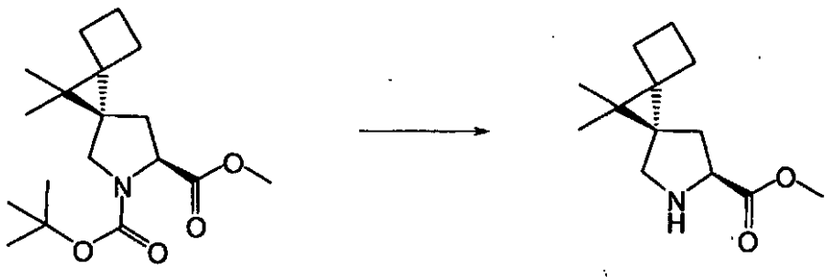
(5R,8S)-10,10-Dimethyl-7-aza-dispiro [3.0.4.1]decane-7,8-dicarboxylic acid 7-tert-butyl ester

Compound 2a

(5R,8S)-10,10-Dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-7,8-dicarboxylic acid 7-tert-butyl ester (32.84 g; 106 mmol) in DMF (1 L) was treated with K_2CO_3 (22.00 g; 159 mmol) followed by methyliodide (9.93 mL; 159 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 18 h, concentrated

in vacuo. The resulting residue was partitioned between water and EtOAc and extracted with EtOAc. The organics were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (eluent DCM/Ethylether 120:1) to give Compound 2a. TLC: Rf (DCM/Ethylether 120:1) = 0.22; MS (method J): M/z = 346 [M+Na]

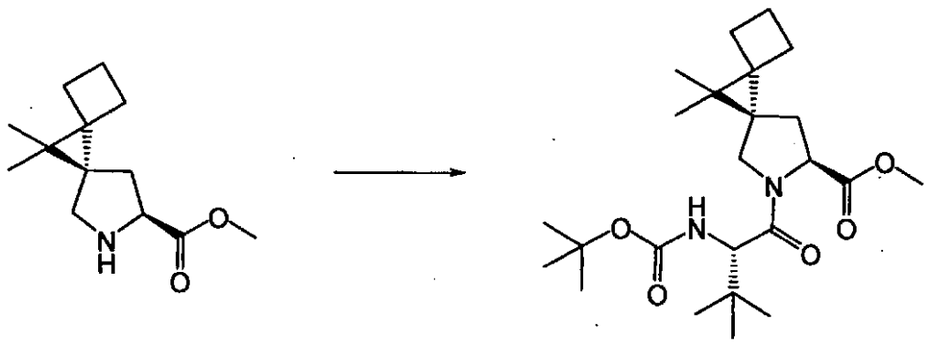
Step 2b:



Compound 2b

Compound 2b hydrochloride was obtained from Compound 2a (6.3 g; 19.48 mmol) according to the method described at step 1c. MS (method J): M/z = 224 [M+1]

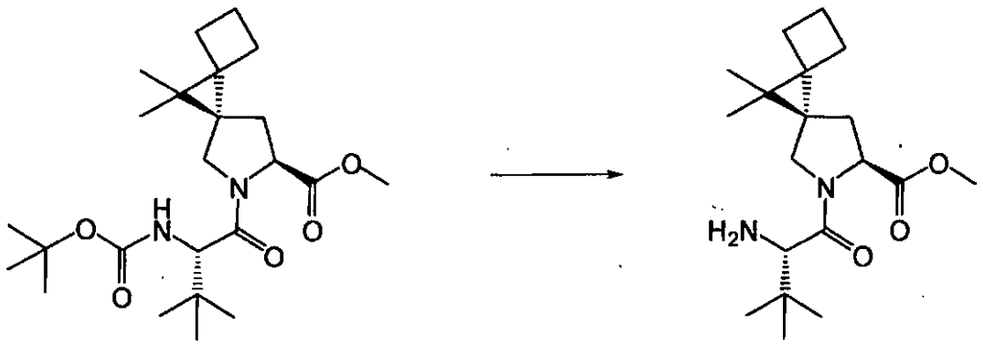
Step 2c:



Compound 2c

Compound 2c was obtained from Compound 2b hydrochloride (7.33 g; 27.93 mmol) according to the method described at step 1f followed by chromatography on silica gel (eluent cyclohexane/EtOAc 1:1). TLC: Rf (hexane/EtOAc 4:1) = 0.37; MS (method J): M/z = 437 [M+1]

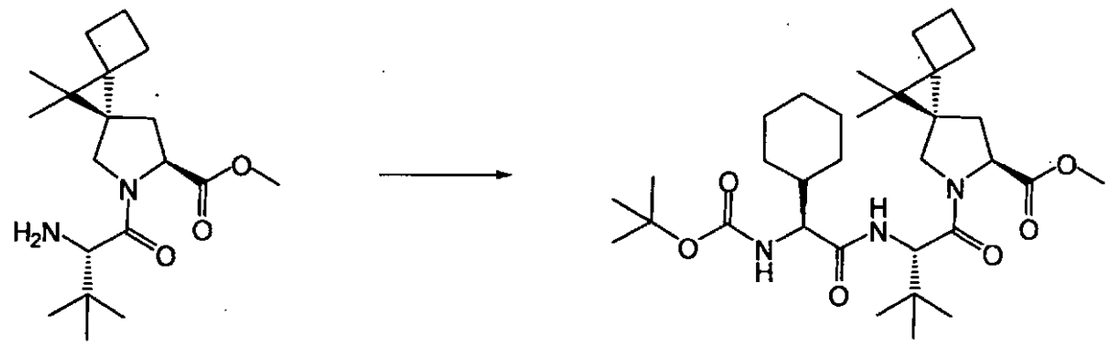
Step 2d:



Compound 2d

Compound 2d hydrochloride was obtained from Compound 2c (10.55 g; 24.16 mmol) according to the method described at step 1c. TLC: Rf (DCM/MeOH 95:5) = 0.39; MS (method J): M/z = 337 [M+1]

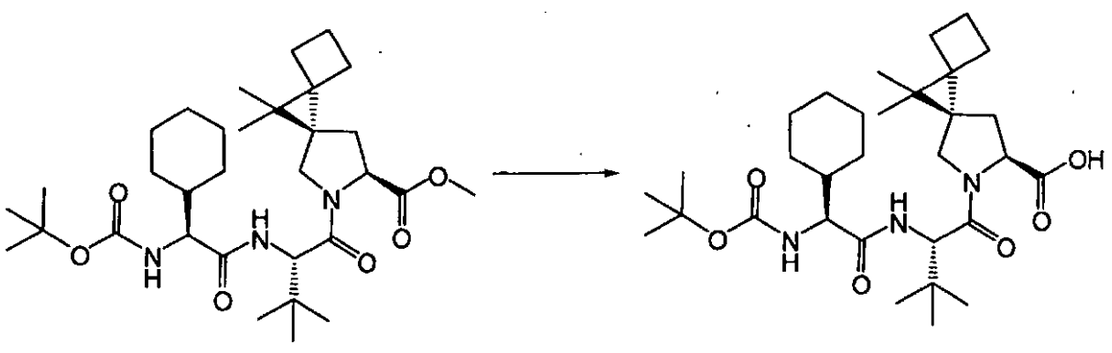
Step 2e:



Compound 2e

Compound 2e was obtained from Compound 2d (0.2 g; 0.456 mmol) according to the method described at step 1h. LC-MS (method G): Rt = 2.21 min; M/z = 598 [M+Na]

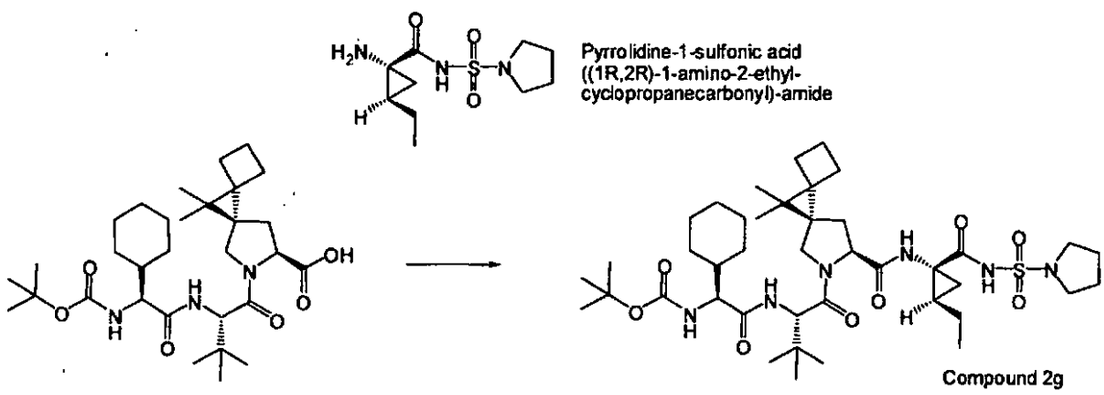
Step 2f:



Compound 2f

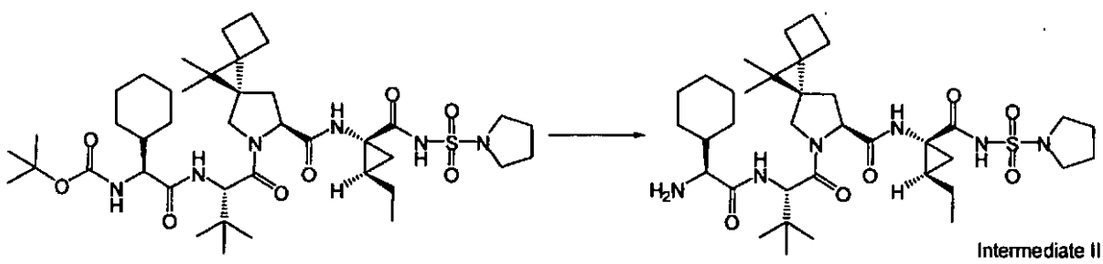
A mixture of Compound 2e (1.136 g; 1.973 mmol) and $LiOH.H_2O$ (0.09 g; 2.17 mmol) in THF/MeOH/water (6 mL; 2:1:1) was stirred at rt 16 h. The reaction mixture was partitioned between water and EtOAc. The aq phase was acidified with 1N HCl and extracted with EtOAC. Organics were combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated to a residue that was chromatographed on silica gel (DCM/MeOH 100% to 9:1) to afford Compound 2f. LC-MS (method G): Rt = 1.99 min; M/z = 562 [M+1]

Step 2g:



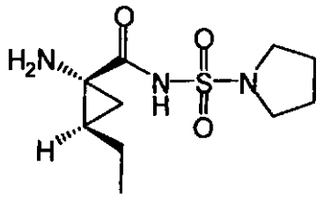
A solution of Compound 2f (0.050 g; 0.089 mmol) and pyrrolidine-1-sulfonic acid ((1R,2R)-1-amino-2-ethyl-cyclopropanecarbonyl)-amide (0.030 g; 0.093 mmol) in DCM (2 mL) was cooled to 0 °C and treated with DIPEA (0.078 mL; 0.445 mmol) and HATU (0.102 g; 0.267 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, partitioned between DCM and 1N HCl. The organics were washed with a saturated aq $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to a residue that was purified by preparative HPLC. After workup (Workup 2) Compound 2g was obtained. LC-MS (method G): Rt = 2.25 min; M/z = 828 [M+Na]

Step 2h:



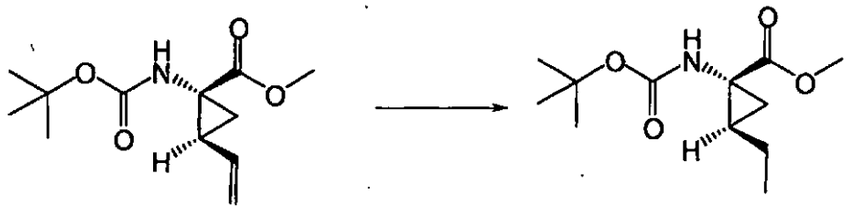
Intermediate II hydrochloride was obtained from Compound 2g (0.02 g; 0.025 mmol) according to the method described at step 1c. LC-MS (method G): Rt = 1.59 min; M/z = 706 [M+1]

Preparation of Intermediate III: pyrrolidine-1-sulfonic acid ((1R,2R)-1-amino-2-ethyl-cyclopropanecarbonyl)-amide:



Intermediate III

Step 3a:

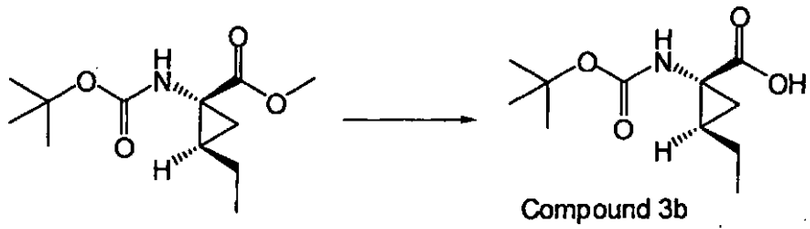


(1R,2S)-1-tert-Butoxycarbonylamino-2-vinyl-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester

Compound 3a

A solution of (1R,2S)-1-tert-butoxycarbonylamino-2-vinyl-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester prepared according to the procedure described in WO20009558 (60.16 g; 249 mmol) in 2L EtOH was hydrogenated at RT under H_2 , catalyzed by Rh-Al_2O_3 (5 g). Under completion, the catalyst was filtered off and the solution concentrated under high vacuum to afford Compound 3a. MS (method J): M/z = 266 [M+Na]

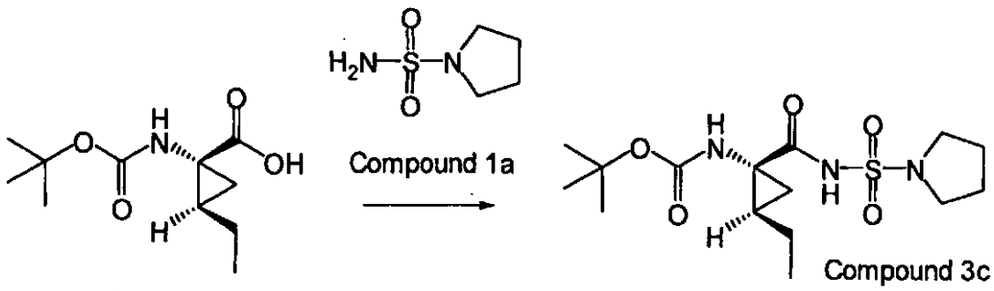
Step 3b:



Compound 3b

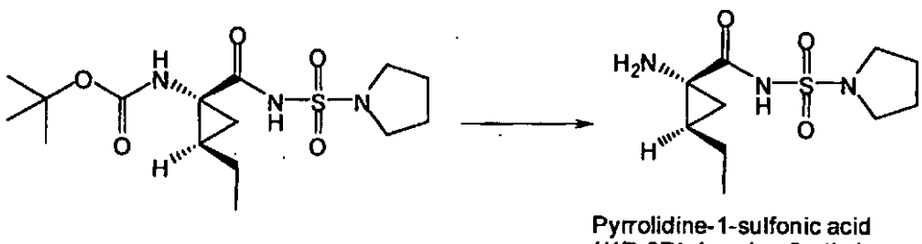
A mixture of Compound 3a (10 g; 41.1 mmol) and LiOH.H_2O (5.17 g; 123 mmol) in THF/MeOH/water (440 mL; 2:1:1) was stirred at rt for 20 h. The reaction mixture was concentrated. The resulting aq phase was washed with EtOAc, cooled to 5 °C, acidified with 6N HCl and extracted with EtOAC. Organics were combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated to a residue that was crystallized from cyclohexane to afford Compound 3b. LC-MS (method G): Rt = 1.40 min; M/z = 252 [M+Na]

Step 3c:



Compound 3c was obtained from Compound 3b (5 g; 21.81 mmol) according to the method described at step 1b. LC-MS (method D): Rt = 1.91 min; M/z = 360 [M-1]

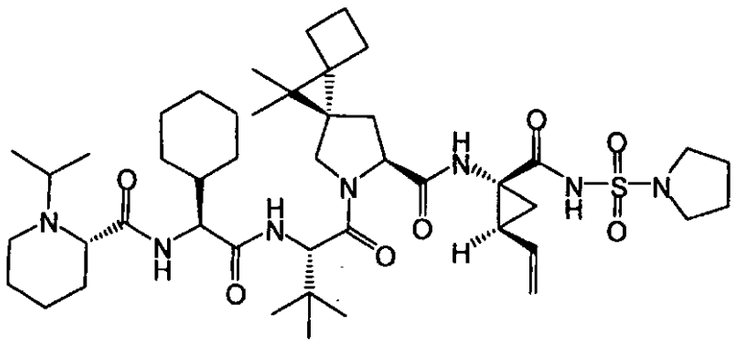
Step 3d:

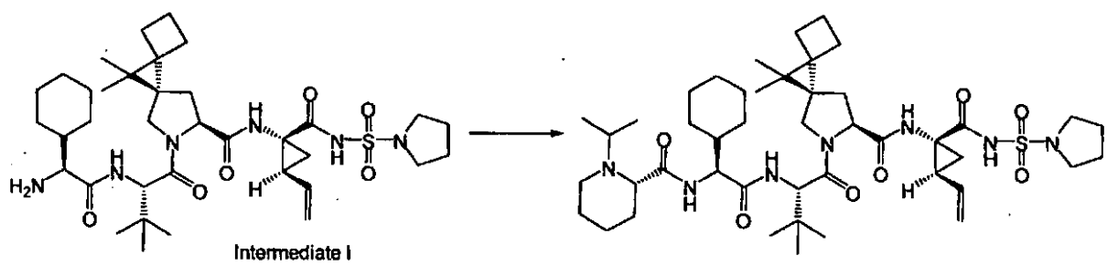


Pyrrolidine-1-sulfonic acid ((1R,2R)-1-amino-2-ethyl-cyclopropanecarbonyl)-amide

Pyrrolidine-1-sulfonic acid ((1R,2R)-1-amino-2-ethyl-cyclopropanecarbonyl)-amide hydrochloride was obtained from Compound 3c (4.602 g; 12.73 mmol) according to the method described at step 1c. LC-MS (method E): Rt = 1.06 min; M/z = 262 [M+1]

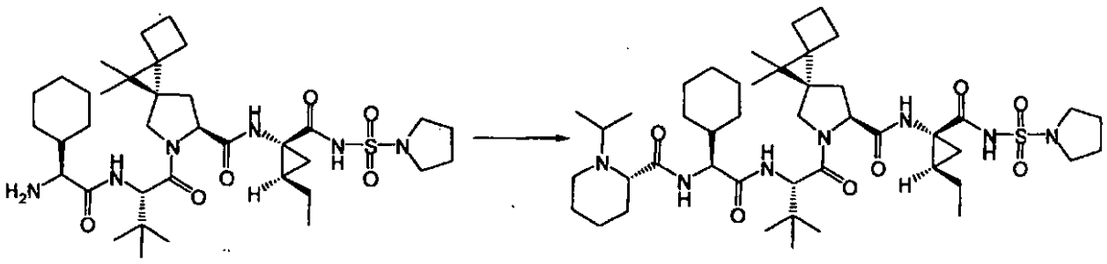
Example 1: Compound 13





A suspension of (S)-1-isopropyl-piperidine-2-carboxylic acid (1.39 g; 8.11 mmol) in DMF (150 mL) was treated with HATU (3.86 g; 10.14 mmol) and DIPEA (3.54 mL; 20.29 mmol) and stirred at RT. The resulting solution was treated with Intermediate I hydrochloride (5g; 6.76 mmol) and stirred at RT under Argon for 1h. The reaction mixture was taken up in EtOAc, washed with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The organics were combined, washed with saturated aq $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated to a brown oil. Purification by FC on silica gel (eluent: cyclohexane to cyclohexane/aceton 3:2) afforded Compound 1as a foam. TLC: Rf (cyclohexane/aceton 3:2) = 0.23; LC-MS (method E): M/z = 856 [M+1]; HPLC (method D): Rt = 2.13 min; 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.5 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.4-3.65 (m, 5H), 3.3 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.5 (t, 1H), 2.15 (m, 1H), 0.9-2.0 (m, 42H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Example 2: Compound 34



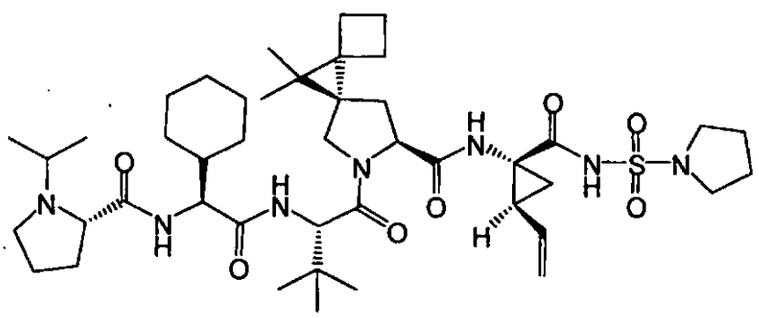
Intermediate II

Compound 2 hydrochloride was obtained from Intermediate II (0.28 g; 0.378 mmol) according to the method described for the preparation of Compound 1. HPLC (method B): Rt = 3.70 min; MS (method J) M/z = 858 [M+1]

1H-NMR (400 MHz, methanol-d4): δ (ppm) = 8.4 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.4-3.7 (m, 9H), 3.0 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.05-2.1 (m, 43H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

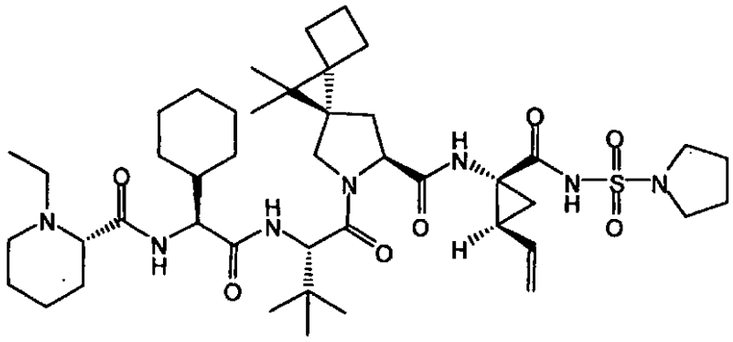
The following compounds were prepared in an analogous manner:

Example 3: Compound 15



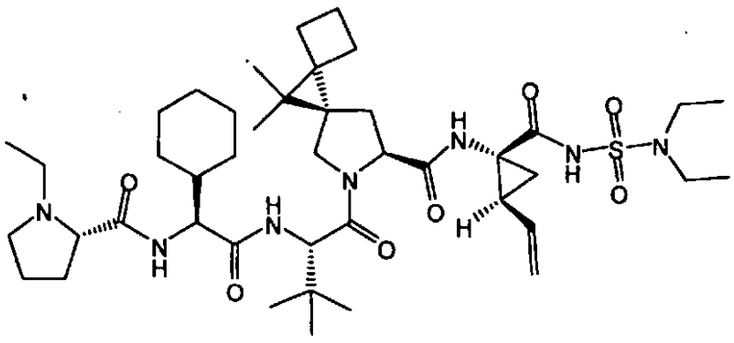
1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.2 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.9-2.0 (m, 32H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Example 4: Compound 37



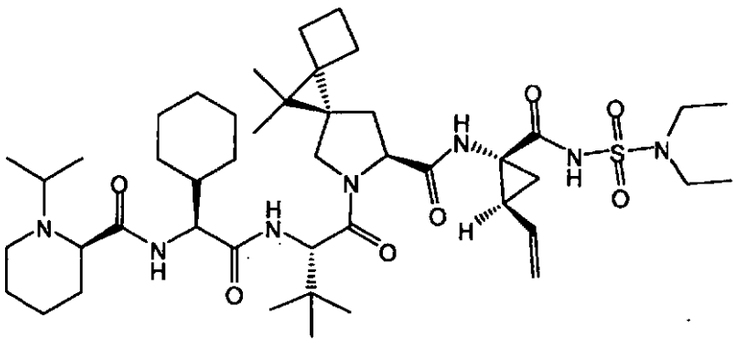
1H-NMR (400 MHz, methanol-d4): δ (ppm) = 8.4 (d, 1H), 5.75 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.35-3.7 (m, 7H), 2.9-3.3 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.1-2.1 (m, 35H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Example 5: Compound 63



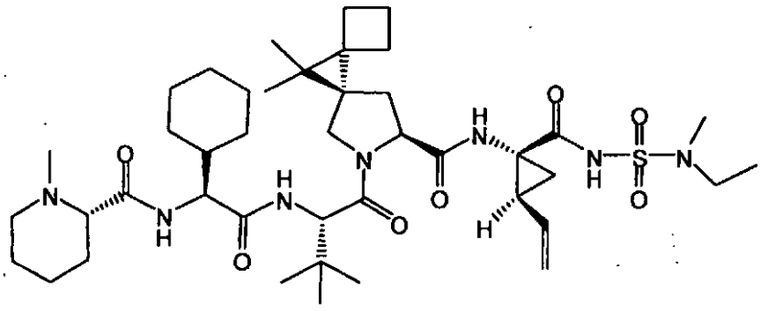
1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.1 (bs, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.5-1.95 (m, 17H), 1.25 (t, 1H), 0.9-1.15 (m, 24H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Example 6: Compound 65



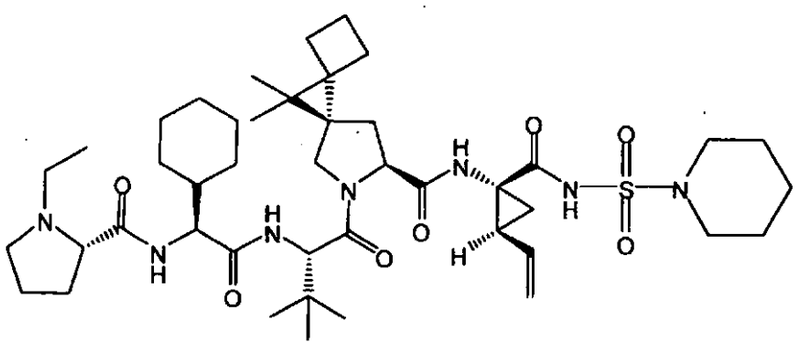
1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.15 (s, 1H), 9.5 (t, 1H), 8.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 5H), 2.9 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.0-2.0 (m, 34H), 1.1 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

Example 7: Compound 93



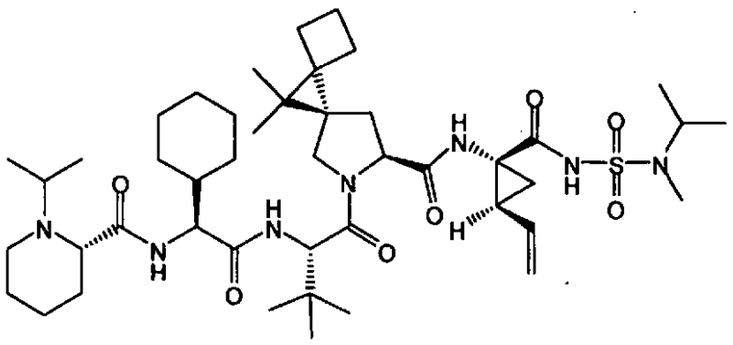
1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.05-2.0 (m, 28H), 1.05 (t, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Example 8: Compound 95



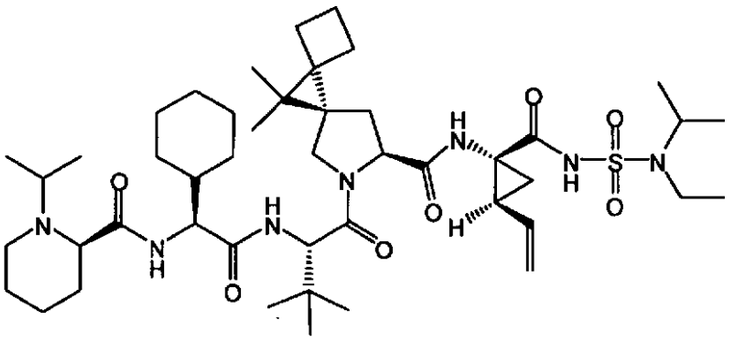
1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.0-3.5 (m, 8H), 0.75-2.5 (m, 28H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Example 9: Compound 108



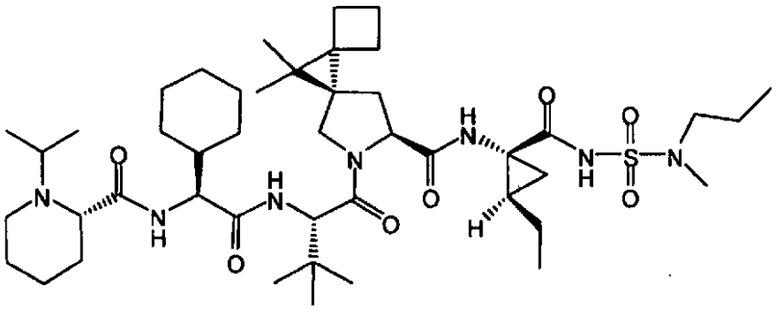
1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.0 (dt, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.0-2.0 (m, 34H), 1.05 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

Example 10: Compound 120



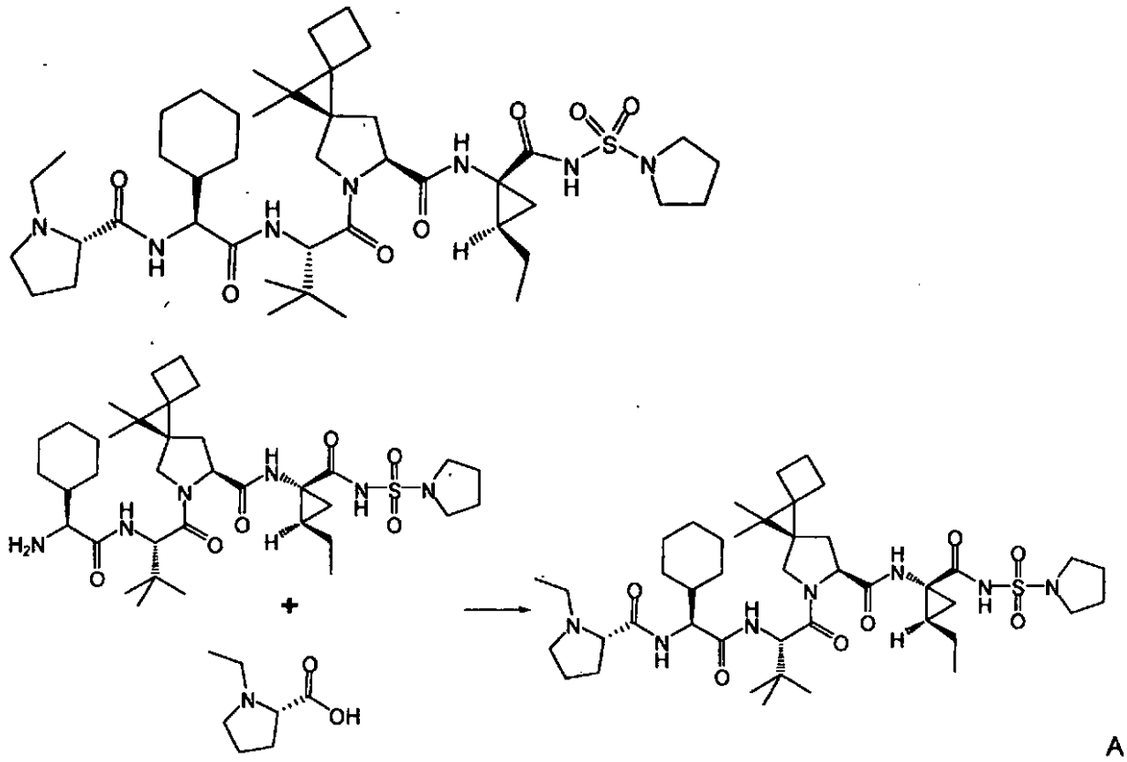
1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 5.6 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 0.9-2.0 (m, 50H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Example 11: Compound 142



1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.15 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (t, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 0.75-2.0 (m, 45H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

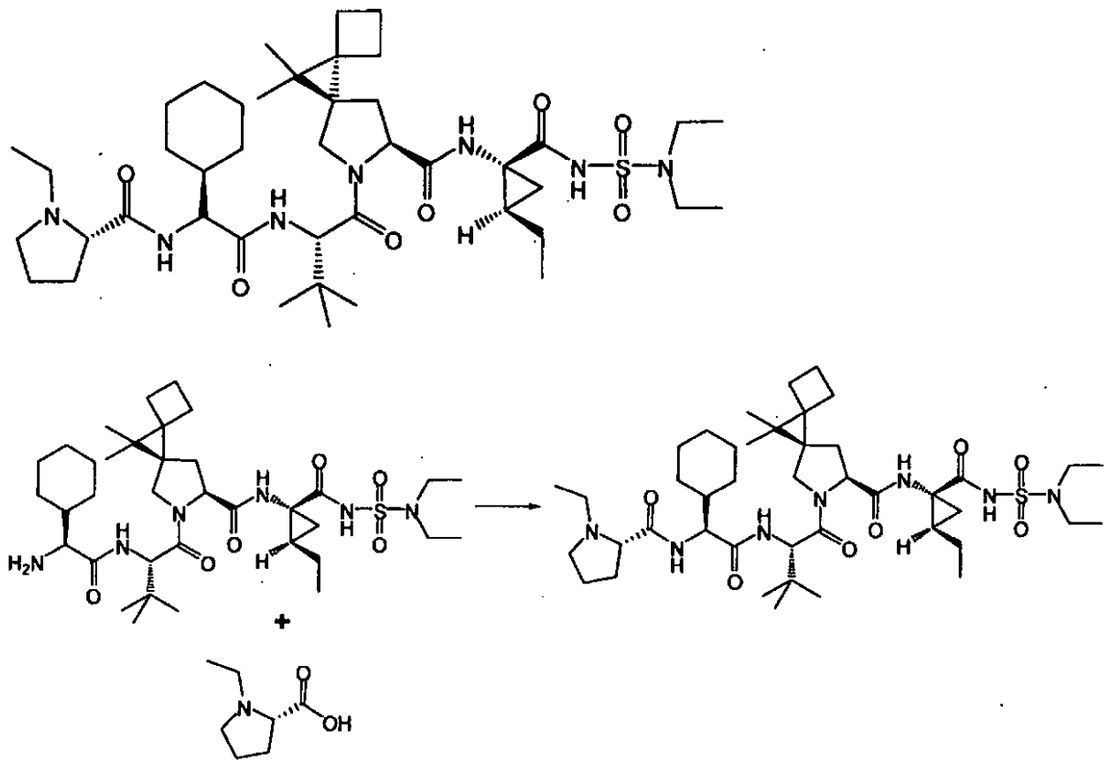
Example 12: Compound 99



A

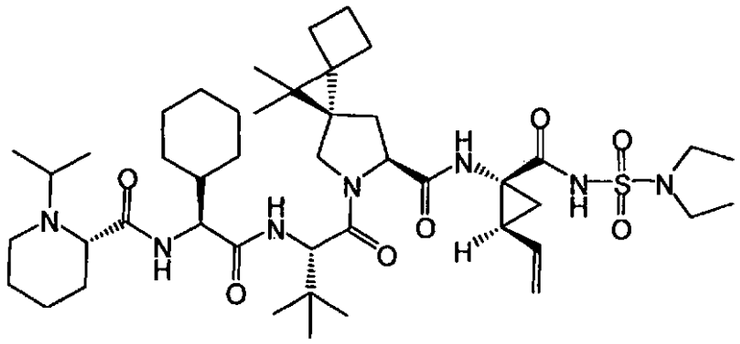
mixture of 100 mg (0.14 mmol) (5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-amino-2-cyclohexylacetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide (hydrochloride salt), 20 mg (0.14 mmol) (S)-1-ethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (lithium salt), 77 mg (0.20 mmol) HATU and 0.1 mL (0.61 mmol) DIPEA in 4 mL DMF was stirred at RT for 1 h. The reaction mixutre was diluted with DCM and washed with 10% aq. $KHSO_4$ solution. The aq. layer was extracted with DCM (3x) and the combined organic layers were washed with sat. aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by prep. HPLC to yield the title compound. LC-MS (method E): Rt = 1.862 min; M/z = 830.5 [M+H]; HPLC (method D): Rt = 2.093 min. 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): d = 0.83 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.88-0.91 (m, 5 H), 0.93 (s, 9 H), 1.28-1.44 (m, 6 H), 1.52-1.80 (m, 22 H), 1.83-1.90 (m, 5 H), 2.04-2.07 (m, 1 H), 2.23-2.26 (m, 1 H), 2.40-2.47 (m, 2 H), 2.84-2.85 (m, 1 H), 3.11-3.13 (m, 1 H), 3.31-3.34 (m, 4 H), 3.49-3.54 (m, 2 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.55 (bs, 1 H).

Example 13: Compound 100



A mixture of 100 mg (0.14 mmol) (5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-amino-2-cyclohexylacetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-ethylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide (hydrochloride salt) (prepared in analogy as described for intermediate I starting with diethyl amine instead of pyrrolidine), 29 mg (0.20 mmol) (S)-1-ethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (lithium salt), 102 mg (0.27 mmol) HATU and 0.1 mL (0.60 mmol) DIPEA in 3 mL DCM was stirred at RT overnight. The reaction mixutre was concentrated *in vacuo* and the crude was purified by prep. HPLC to yield the title compound. LC-MS (method E): Rt = 2.636 min; M/z = 830.5 [M-H]; HPLC (method B): Rt = 3.813 min. 1H-NMR (500 MHz, CDCl3): d = 0.91 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (t, 3 H), 1.02 (s, 9 H), 1.06-1.13 (m, 7 H), 1.22 (t, 6 H), 1.71-2.00 (m, 15 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 2.32-2.41 (m, 1 H), 2.51-2.58 (m, 1 H), 2.61-2.69 (m, 1 H), 3.10-3.13 (m, 1 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 3.35 -3.46 (m, 4 H), 3.52-3.62 (m, 2 H), 4.28-4.35 (m, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 7.03 (bs, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 9.90 (bs, 1 H).

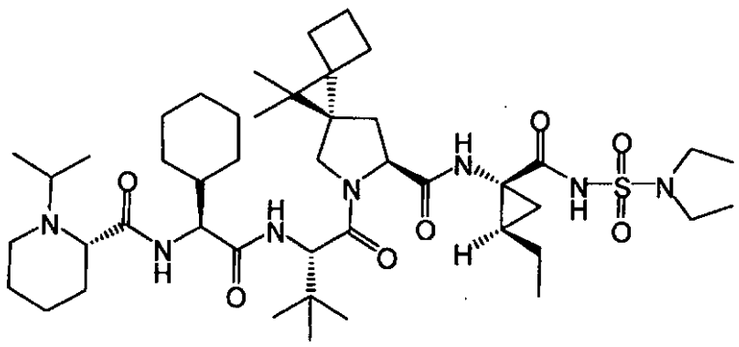
Example 14: Compound 174



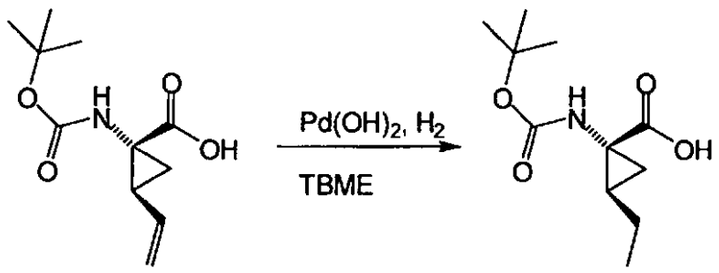
Prepared in analogy to example 100

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.82 (d, 9 H) 0.88 - 1.03 (m, 7 H) 1.04 - 1.22 (m, 3 H) 1.09 (t, 12 H) 1.26 (br. s., 2 H) 1.65 (br. s., 8 H) 1.83 (br. s., 8 H) 1.97 (br. s., 2 H) 2.10 (br. s., 2 H) 2.37 (br. s., 1 H) 2.55 (br. s., 1 H) 2.72 (br. s., 1 H) 3.19 - 3.36 (m, 1 H) 3.29 (ddd, 3 H) 3.39 (br. s., 1 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.58 (s, 1 H) 3.94 (br. s., 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 1 H) 5.19 (s, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.94 (d, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 9.74 (br. s., 1 H) 11.97 (br. s., 1 H)

Example 15: Compound 203



Step a

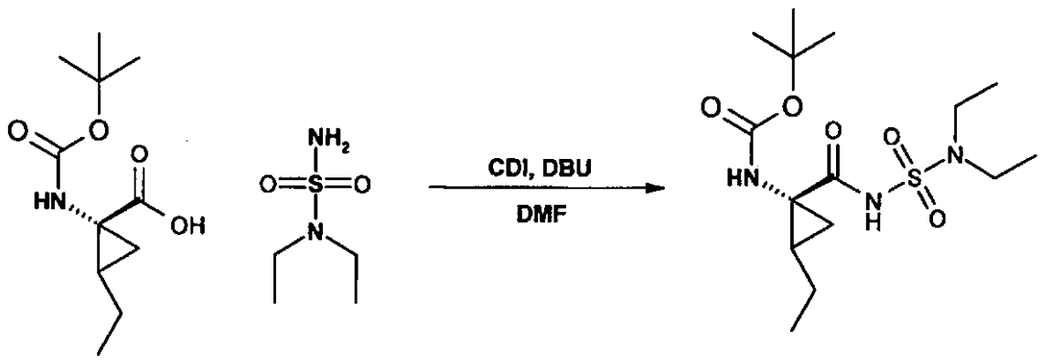


1 **2**

2 was prepared by a modification of the procedure published in the literature (*J. Org. Chem.*, 2005, *70*, 5869).1 (1.004g, 4.40mmol) was dissolved in TBME (25 ml) and hydrogenated (1 atm hydrogen gas) over 20% $Pd(OH)_2/C$ (150mgs) for 3 hours. The suspension was then filtered on celite and the crude concentrated under reduced pressure. The crude is crystallized from

water-ethanol. The crude is taken in 100 ml water and heated to 70 °C and ethanol is added drop wise until the solution becomes clear. The solution is left overnight to cool and the solids are filtered to get the pure product 2 (494 mgs, 2.155mmol, 49% yield).The pure product is dried under vacuum.

Step b

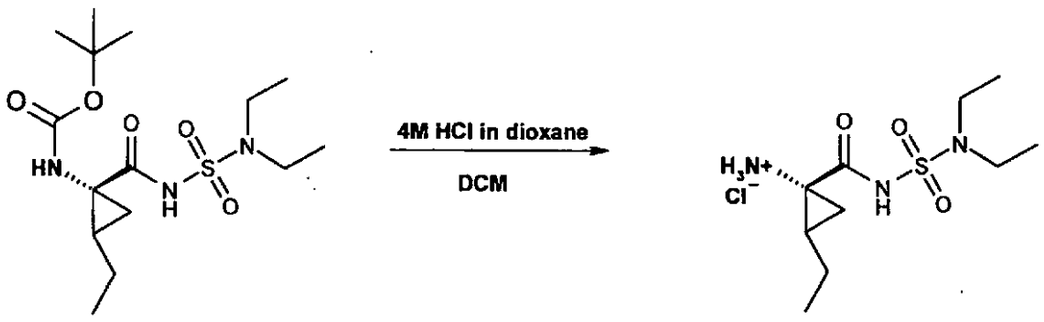


2 3 4

To 2 (100mg, 0.436 mmol)in DMF (2 ml), CDI (150mgs, 0.925mmol)is added and stirred and heated to 100 °C for 1 hour. To the stirred solution 3 (100mgs, 0.657mmol) and DBU (0.5ml, 3.32mmol) are added and stirred to room temperature over night. The crude is diluted with ethyl acetate (25 ml) and washed successively with 1 M Sulfuric acid (3 x 100ml) and saturated brine (□x ml). The ethyl acetate layer containing the product is then concentrated under reduced pressure and purified on a silica column using 0-50% ethyl acetate in heptane as an eluent to get the pure product, 4 (64 mgs, 0.176 mmol, 40%) .

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) 1.00 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H) 1.05 - 1.13 (m, 1 H) 1.22 (t, *J*=7.20 Hz, 6 H) 1.36 - 1.43 (m, 1 H) 1.48 (s, 9 H) 1.56 (br. s., 4 H) 3.42 (dd, 4 H) 4.67 - 5.59 (m, 1 H)

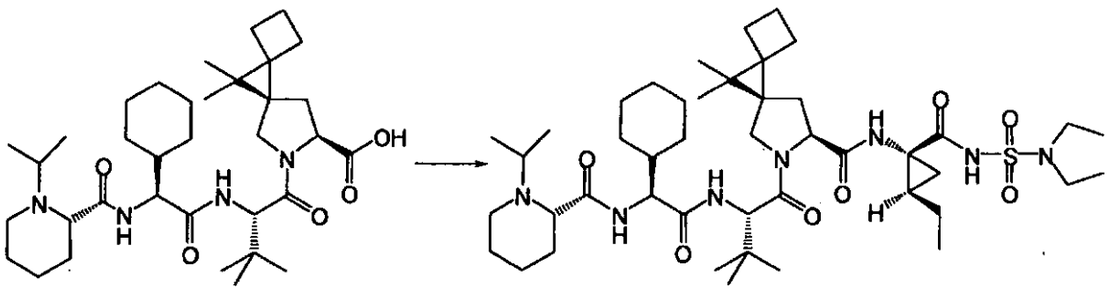
Step c



4 5

4 (64 mgs, 0.176 mmol)is dissolved in DCM (1 ml) and 4M HCl in dioxane (1 ml) was added and stirred at 32 °C for 1 hour until the deprotection is complete to yield the crude 5.The crude is concentrated under reduced pressure and is taken to the next step without further purification.

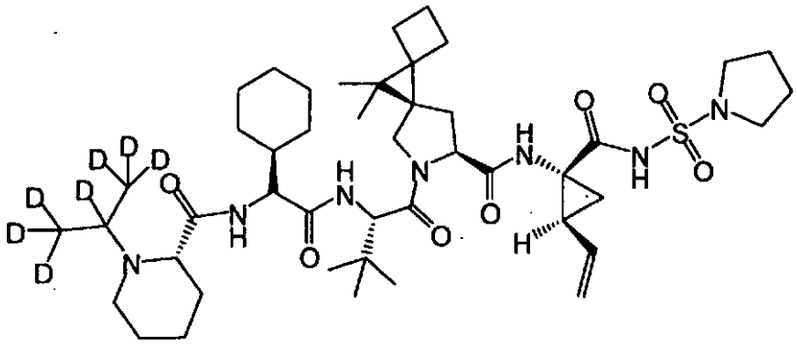
Step d

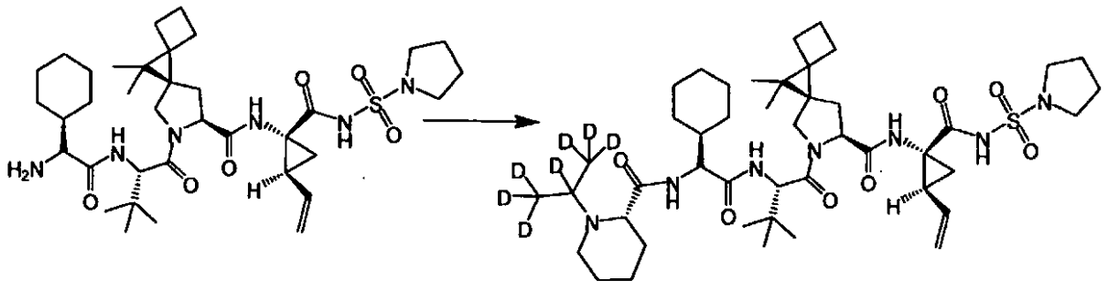


To (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-Cyclohexyl-2-[((S)-1-isopropyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-3,3-dimethyl-butyryl)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid (see example 150 step c) (90mg, 0.146mmol) and 5 (55mg, 0.210mmol) in DMF(1 ml), DIPEA (0.5ml, 2.86mmol) is added followed by HATU(80mg, 0.210mol) and the reaction is stirred to completion. The crude is diluted with ethyl acetate and washed with saturated brine to remove DMF. The crude ethyl acetate layer is concentrated under reduced pressure and taken for purification. A HPLC purification using ammonia(0.1%) in Acetonitrile-water yields the product (4mg, 0.0046mmol, 3% yield)

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.83 (d, 8 H) 0.98 (br. s., 1 H) 1.00 (s, 9 H) 1.09 - 1.26 (m, 11 H) 1.54 (d, 10 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.68 (br. s., 4 H) 1.87 (d, 8 H) 2.09 (br. s., 1 H) 2.26 (s, 1 H) 2.40 (br. s., 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.22 (d, 1 H) 3.24 (s, 1 H) 3.33 (s, 1 H) 3.31 (d, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.58 (s, 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 6.93 (s, 1 H) 9.42 (br. s., 1 H) 9.69 (s, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H)

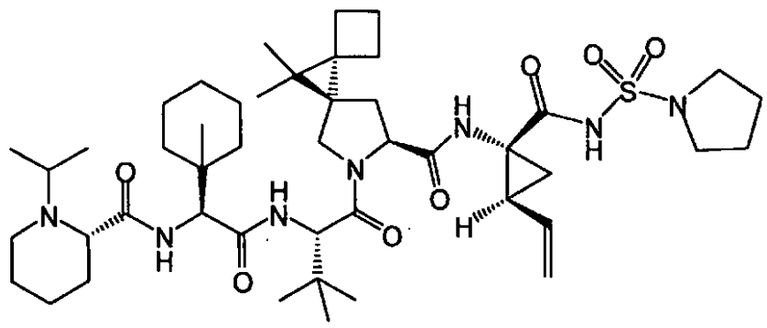
Example 16: Compound 145





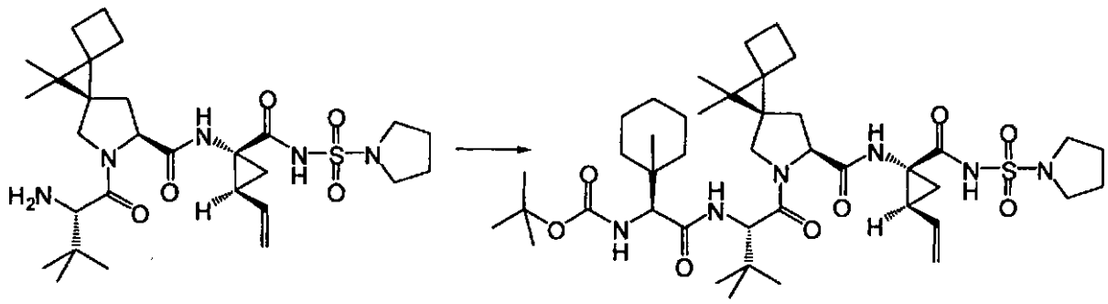
A solution of (S)-1-D_7-isopropyl-piperidine-2-carboxylic acid (0.039 g; 0.108 mmol), DIPEA (0.047 mL; 0.27 mmol) and HATU (0.041 g; 0.108 mmol) in DMF (2 mL) was stirred for 15 min at ambient temperature. After addition of (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-Amino-2-cyclohexyl-acetylamino)-3,3-dimethyl-butyryl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide (0.040 g; 0.054 mmol) the reaction mixture was stirred overnight and purified without workup by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. HPLC (method A3) Rt = 5.69 min; MS (method E): M/z = 863 [M+1]; 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): 0.84 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.96-1.23 (m, 7 H), 1.23- 1.27 (m, 2 H), 1.35-1.50 (m, 2 H), 1.55-2.00 (m, 19 H), 2.09-2.17 (m, 1 H), 2.81-2.88 (m, 1 H), 3.23-3.36 (m, 6 H), 3.54 (dd, 2 H), 3.99 (dd, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.55 (d, 1 H), 5.10 (dd, 2 H), 5.51 (ddd, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 9.49 (bs, 1 H), 10.17 (bs, 1 H).

Example 17: Compound 135



Step a

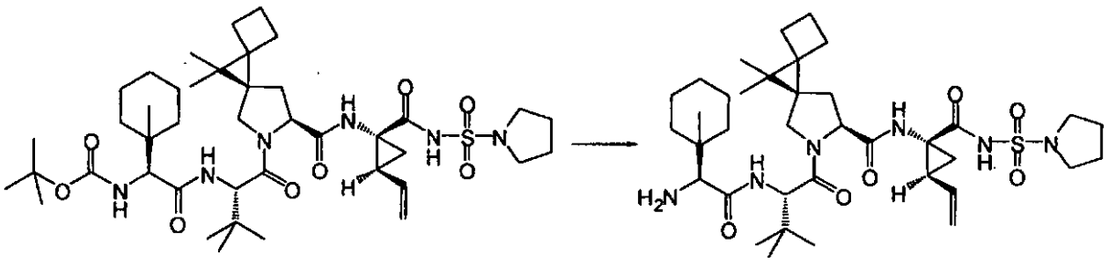
[(S)-((S)-1-{(5R,8S)-10,10-Dimethyl-8-[(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropylcarbamoyl]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-7-carbonyl}-2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-(1-methyl-cyclohexyl)-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester



A solution of (S)-tert-Butoxycarbonylamino-(1-methyl-cyclohexyl)-acetic acid (0.217 g; 0.80 mmol) (prepared according to *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 6343-6347) and HATU (0.38 g; 1.00 mmol) in DCM (10 mL) was stirred for 20 min at ambient temperature. After addition of DIPEA (0.698 mL; 4.00 mmol) and (5R,8S)-7-((S)-2-Amino-3,3-dimethyl-butyryl)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide (0.400 g; 0.67 mmol) in DCM (10 mL) the reaction mixture was stirred for 15 h, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. LC-MS (method E): Rt = 2.91 min; M/z = 818 [M+H], HPLC (method A3) Rt = 7.18 min

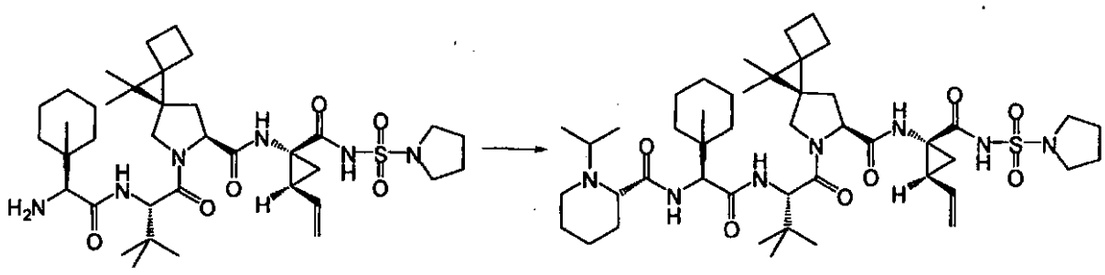
Step b

(5R,8S)-7-{(S)-2-[(S)-2-Amino-2-(1-methyl-cyclohexyl)-acetylamino]-3,3-dimethyl-butyryl}-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide



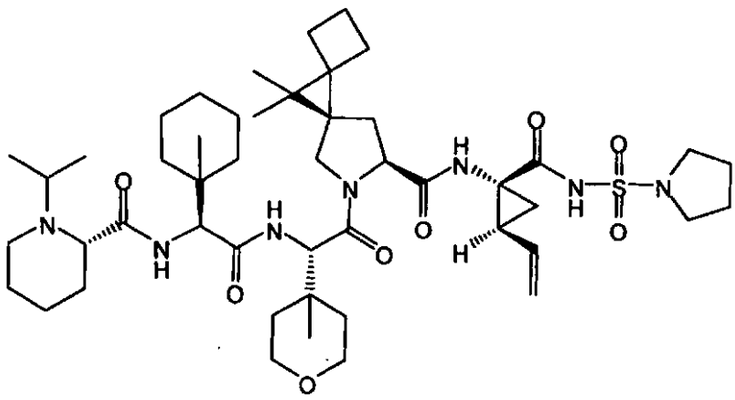
A mixture of [(S)-((S)-1-{(5R,8S)-10,10-Dimethyl-8-[(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropylcarbamoyl]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-7-carbonyl}-2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-(1-methyl-cyclohexyl)- methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.219 g; 0.27 mmol) and 2.0 mL HCl (4 M in dioxane) in 2 mL dioxane was stirred at ambient temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and co-evaporated 2 times with DCM to yield the title compound which was used in the next step without further purification. LC-MS (method E): Rt = 1.64 min; M/z = 717 [M+]; HPLC (method A3): Rt = 4.82 min

Step c



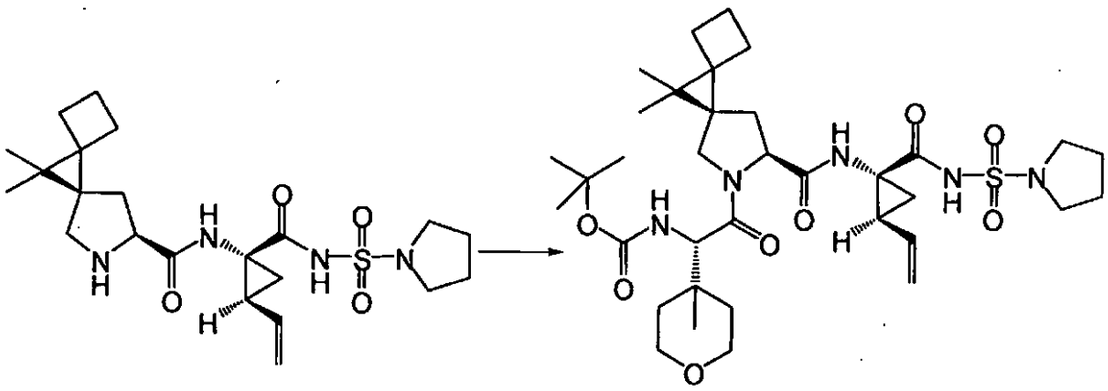
A solution of (S)-1-isopropyl-piperidine-2-carboxylic acid (0.014 g; 0.080 mmol) and HATU (0.038 g; 0.100 mmol) in DMF (2 mL) was stirred for 30 min at ambient temperature. After addition of DIPEA (0.070 mL; 0.398 mmol) and ((5R,8S)-7-{(S)-2-[(S)-2-Amino-2-(1-methyl-cyclohexyl)-acetylamino]-3,3-dimethyl-butyryl}-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonyl-aminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide (0.050 g; 0.066 mmol) the reaction mixture was stirred for 3 h and purified without workup by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. HPLC (method A3) Rt = 5.40 min; MS (method E): M/z = 870 [M+]; 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): 0.82 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 1.15-1.35 (m, 11 H), 1.39-1.55 (m, 6 H), 1.65-1.85 (m, 12 H), 2.09-2.17 (m, 1 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 3.24-3.36 (m, 6 H), 3.23-3.36 (m, 6 H), 3.40-3.51 (m, 3 H), 3.53-3.55 (m, 2 H), 4.52-4.58 (m, 2 H), 5.15 (dd, 2 H), 5.50 (ddd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 9.50 (bs, 1 H), 10.19 (bs, 1 H).

Example 18: Compound 147



Step a

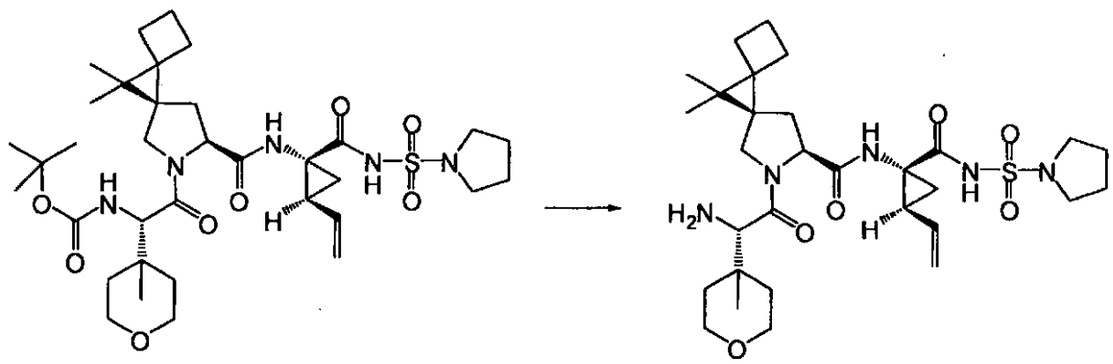
[(S)-2-{(5R,8S)-10,10-Dimethyl-8-[(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl-carbamoyl]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-yl}-1-(4-methyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester



A solution of (S)-tert-Butoxycarbonylamino-(4-methyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-acetic acid (0.306 g; 1.12 mmol) (prepared according to *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 6343-6347) and HATU (0.581 g; 1.53 mmol) in DCM (20 mL) was stirred for 10 min at ambient temperature. DIPEA (1.05 mL; 6.11 mmol) and (5R,8S)-10,10-Dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide (0.57 g; 1.02 mmol) were added, the reaction mixture was stirred overnight and purified without workup by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. . LC-MS (method E): Rt = 2.55 min; M/z = 706 [M+]; HPLC (method A3): Rt = 6.16 min

Step b

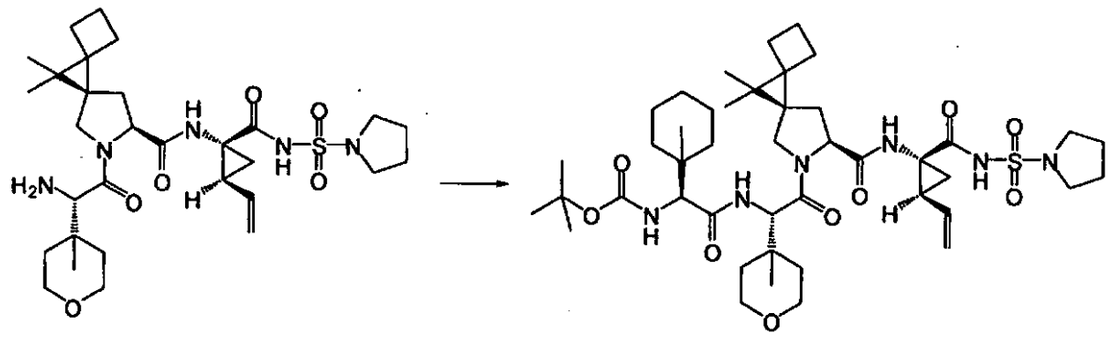
(5R,8S)-7-[(S)-2-Amino-2-(4-methyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-acetyl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro-[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide



A mixture of [(S)-2-{(5R,8S)-10,10-Dimethyl-8-[(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl-carbamoyl]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-yl}-1-(4-methyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.415 g; 0.588 mmol) and 13.0 mL HCl (4 M in dioxane) in 10 mL dioxane was stirred overnight at ambient temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure to yield the title compound which was used in the next step without further purification. LC-MS (method E): Rt = 1.45 min; M/z = 606 [M+]; HPLC (method A3): Rt = 4.01 min

Step c

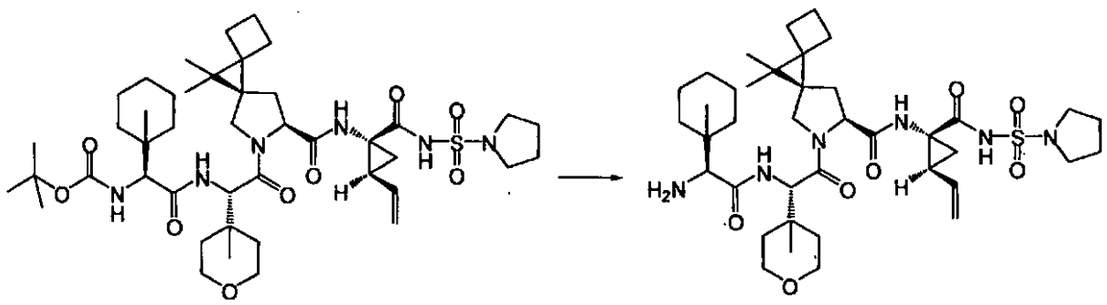
[(S)-[(S)-2-{(5R,8S)-10,10-Dimethyl-8-[(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropylcarbamoyl]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylcarbamoyl]-(1-methyl-cyclohexyl)-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester



A solution of (S)-tert-Butoxycarbonylamino-(1-methyl-cyclohexyl)-acetic acid (0.15 g; 0.55 mmol) (prepared according to *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 6343-6347) and HATU (0.31 g; 0.82 mmol) in DCM (15 mL) was stirred for 30 min at ambient temperature. After addition of DIPEA (0.56 mL; 3.27 mmol) and (5R,8S)-7-[(S)-2-Amino-2-(4-methyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-acetyl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro-[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide (0.412 g; 0.55 mmol) in DCM (5 mL) the reaction mixture was stirred for 3 h, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. LC-MS (method E): Rt = 2.78 min; M/z = 859 [M+], HPLC (method A3) Rt = 6.81 min

Step d

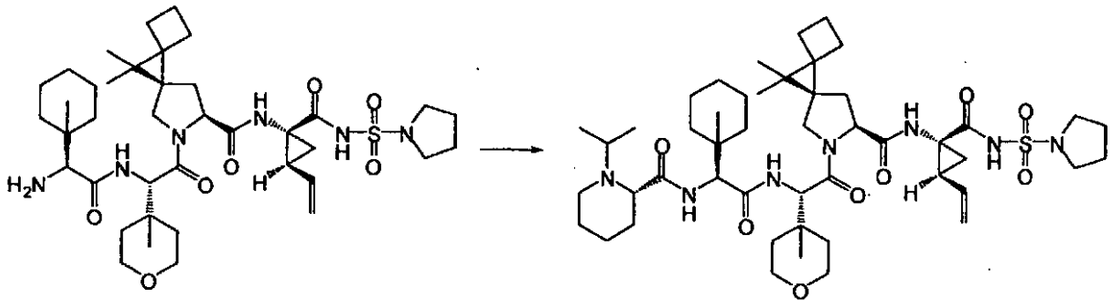
(5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-Amino-2-(1-methyl-cyclohexyl)-acetylamino]-2-(4-methyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-acetyl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylamin



A mixture of [(S)-[(S)-2-{(5R,8S)-10,10-Dimethyl-8-[(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylaminocarbonyl)-2-vinyl-cyclopropylcarbamoyl]-7-aza-dispiro[3.0.4.1]dec-7-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylcarbamoyl]-(1-methyl-cyclohexyl)-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.227 g; 0.264 mmol) and 1.3 mL HCl (4 M in dioxane) in 2 mL dioxane was stirred

overnight at ambient temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure to yield the title compound which was used in the next step without further purification. LC-MS (method E): Rt = 1.59 min; M/z = 759 [M+]; HPLC (method A3): Rt = 4.58 min

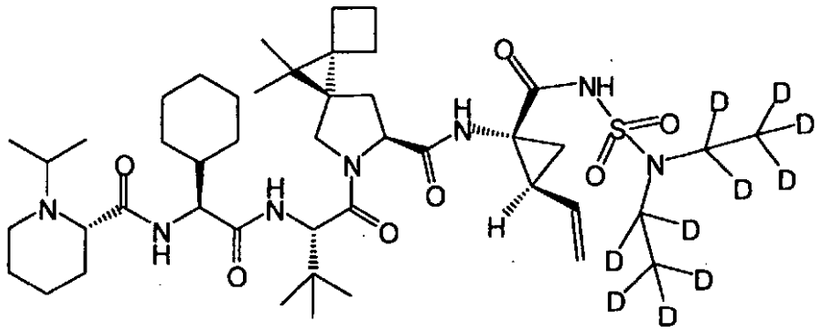
Step e



A solution of (S)-1-isopropyl-piperidine-2-carboxylic acid (0.011 g; 0.053 mmol) and HATU (0.031 g; 0.080 mmol) in DMF (2 mL) was stirred for 30 min at ambient temperature. DIPEA (0.055 mL; 0.32 mmol) and (5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-Amino-2-(1-methyl-cyclohexyl)-acetylamino]-2-(4-methyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-ace

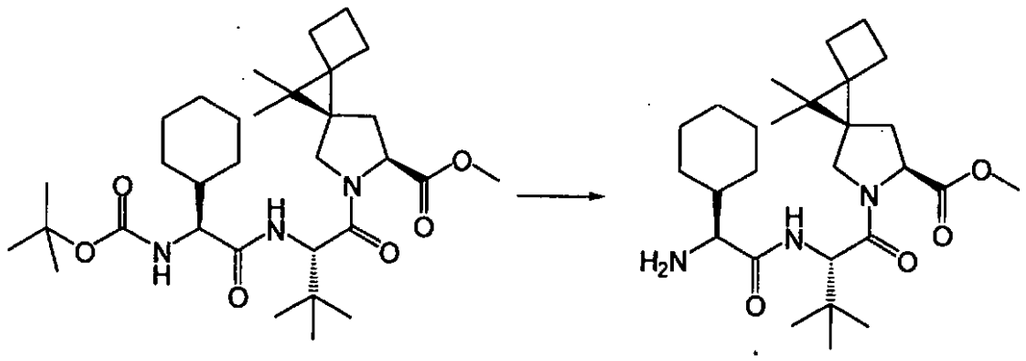
tyl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid [(1R,2S)-1-(pyrrolidine-1-sulfonylamino-carbonyl)-2-vinyl-cyclopropyl]-amide (0.050 g; 0.053 mmol) were added, the reaction mixture was stirred overnight and purified without workup by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. . LC-MS (method E): Rt = 1.71 min; M/z = 913 [M+H]; HPLC (method A3): Rt = 5.11 min

Example 19: Compound 149



Step a

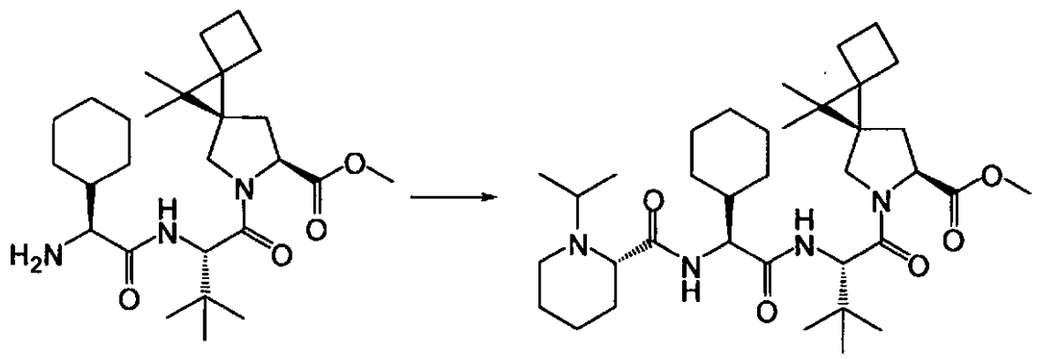
(5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-Amino-2-cyclohexyl-acetylamino)-3,3-dimethyl-butyryl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid methyl ester



A mixture of (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-cyclohexyl-acetylamino)-3,3-dimethyl-butyryl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid methyl ester (0.755 g; 1.31 mmol) and 4.9 mL HCl (4 M in dioxane) in 10 mL dioxane was stirred overnight at ambient temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure to yield the title compound which was used in the next step without further purification. LC-MS (method E): Rt = 1.47 min; M/z = 476 [M+]; HPLC (method A3): Rt = 4.27 min

Step b

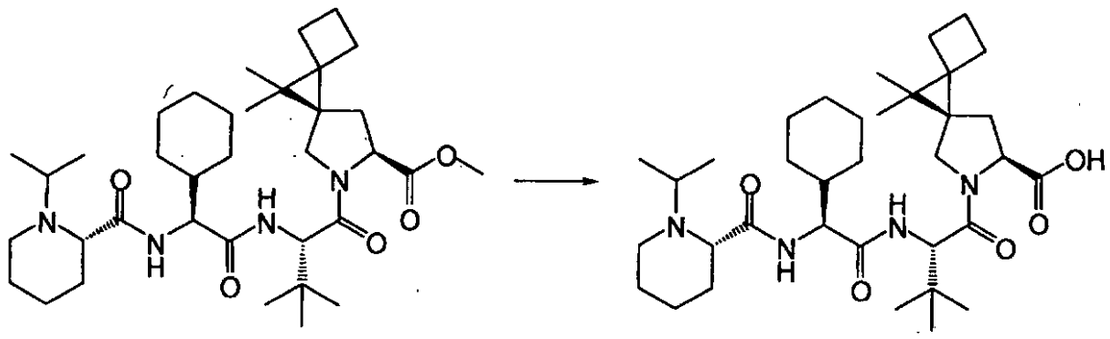
(5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-Cyclohexyl-2-[((S)-1-isopropyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-3,3-dimethyl-butyryl)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid methyl ester



A solution of (S)-1-isopropyl-piperidine-2-carboxylic acid (0.497 g; 2.90 mmol) and HATU (1.65 g; 4.35 mmol) in DCM (100 mL) was cooled to 0°C and (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-Amino-2-cyclohexyl-acetylamino)-3,3-dimethyl-butyryl]-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid methyl ester (1.65 g; 2.90 mmol) and DIPEA (2.98 mL; 17.4 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature quenched with saturated aqueous bicarbonate. The aq. phase was extracted twice with DCM, the combined organic phases dried with Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The product was purified by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. . LC-MS (method E): Rt = 1.62 min; M/z = 629 [M+]; HPLC (method A3): Rt = 5.01 min

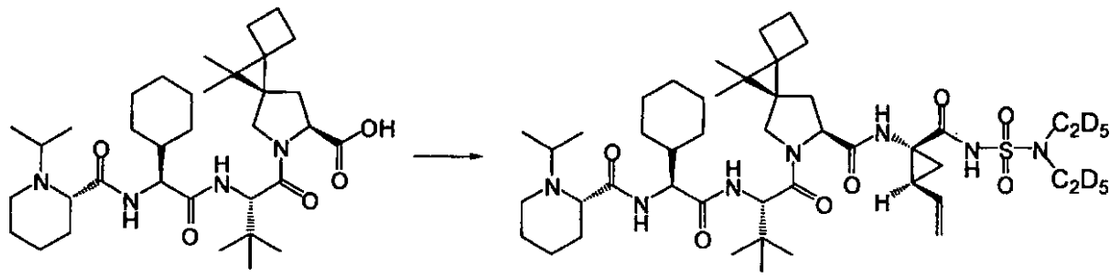
Step c

(5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-Cyclohexyl-2-[((S)-1-isopropyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-3,3-dimethyl-butyryl)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid



To a solution of (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-Cyclohexyl-2-[((S)-1-isopropyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-3,3-dimethyl-butyryl)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid methyl ester (0.69 g; 1.10 mmol) in THF/Methanol/water (2:1:1; 20 mL) was added LiOH monohydrate (0.138 g; 3.3 mmol) and the reaction was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo, water was added, the product was frozen in liquid nitrogen and lyophilized overnight to yield the title compound. LC-MS (method E): Rt = 1.50 min; M/z = 615 [M+]; HPLC (method A3): Rt = 4.38 min

Step d

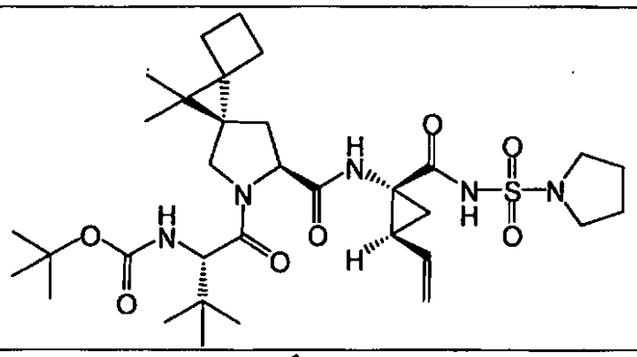
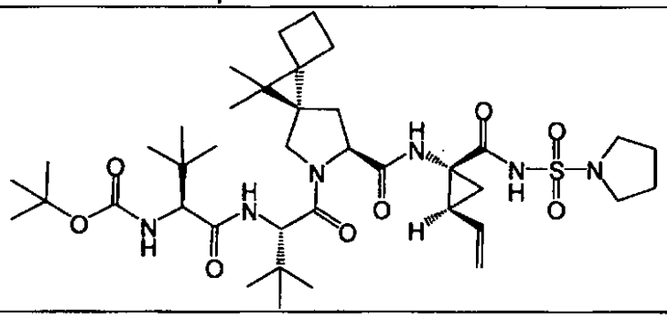
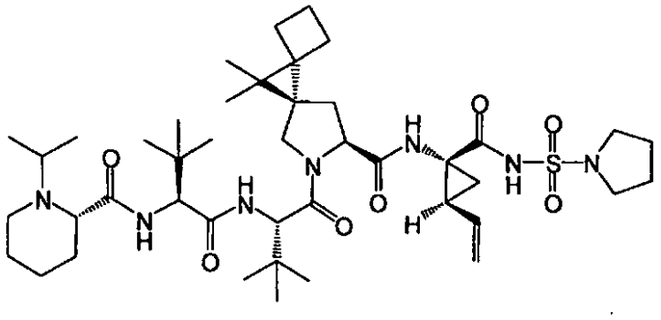
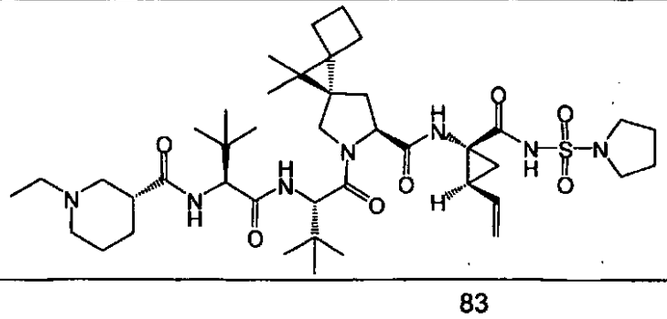


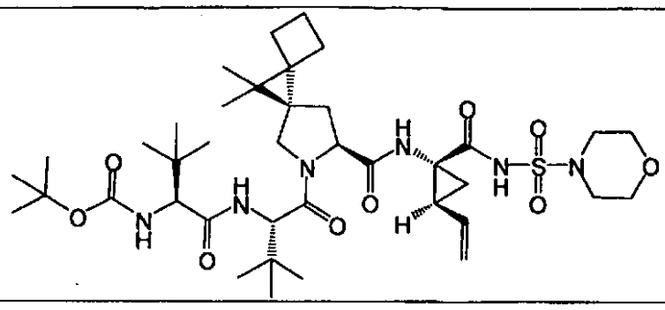
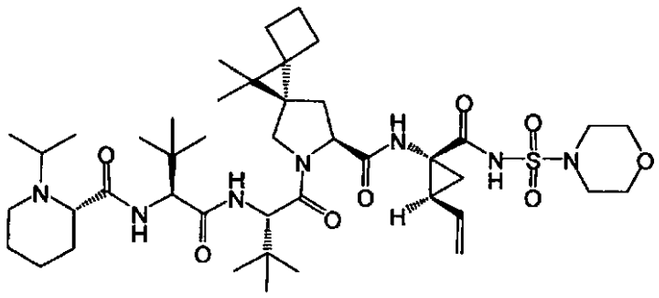
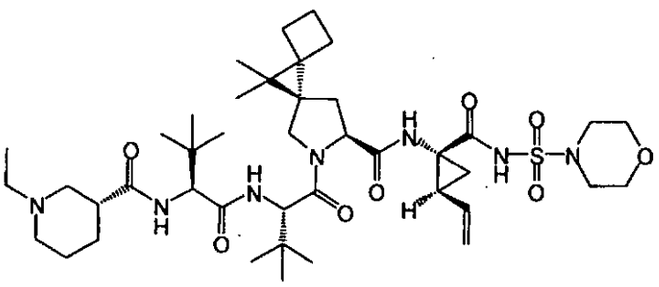
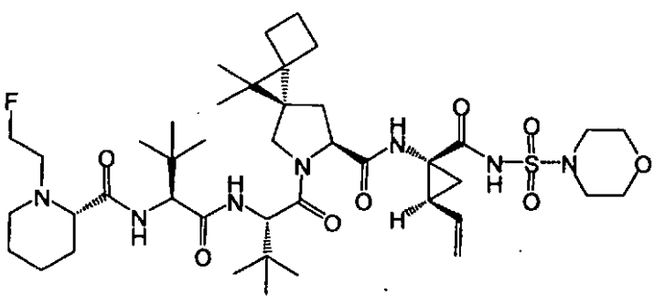
A solution of (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-Cyclohexyl-2-[((S)-1-isopropyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-3,3-dimethyl-butyryl)-10,10-dimethyl-7-aza-dispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxylic acid (0.040 g; 0.065 mmol) and HATU (0.050 g; 0.130 mmol) in DMF (2 mL) was stirred for 30 min at ambient temperature. After addition of DIPEA (0.057 mL; 0.325 mmol) and (D10)-Diethylamino-1-sulfonic acid ((1R,2S)-1-amino-2-vinyl-cyclopropanecarbonyl)-amide (0.040 g; 0.130 mmol) (prepared analogously as described for Intermediate III starting from commercially available deuterated d10-diethylamine) in DMF (2 mL) the reaction mixture was stirred overnight and purified without workup by preparative HPLC (method L) to yield the title compound. LC-MS (method E): Rt = 1.76 min; M/z = 869 [M+H], HPLC (method A3) Rt = 5.78 min; 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): 0.79-0.87 (m, 9 H), 0.92-0.96 (m, 9 H), 1.00-1.18 (m, 6 H), 1.22-1.29 (m, 1 H), 1.32-1.39 (m, 1 H), 1.43-1.51 (m, 2 H),

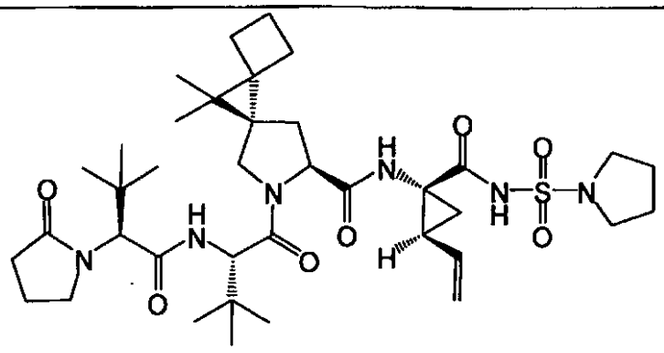
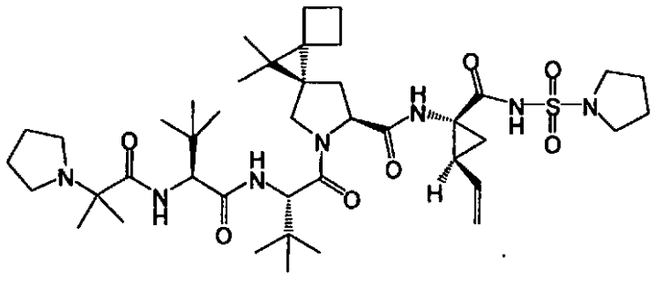
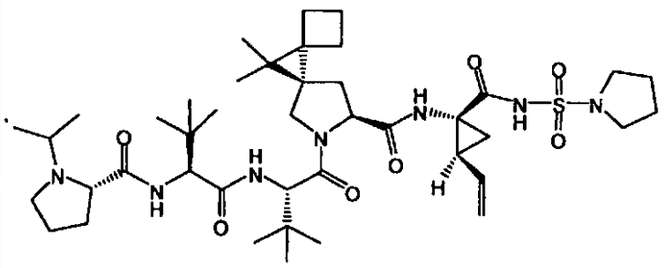
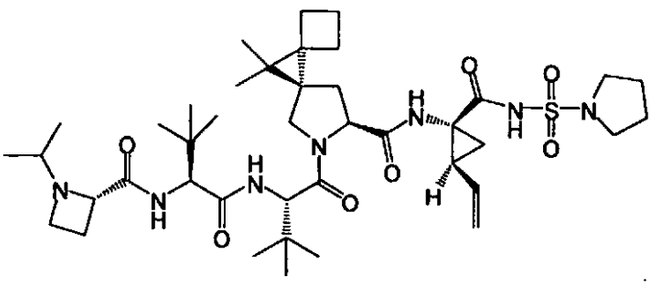
1.53-1.73 (m, 11 H), 1.74-1.93 (m, 8 H), 2.05-2.14 (m, 2 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 2.77 (dd, 1 H), 2.66-1.74 (m, 1 H), 2.89 (dd, 1 H), 3.53 (dd, 2 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.50 (d, 1 H), 5.15 (dd, 2 H), 5.54 (ddd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H).

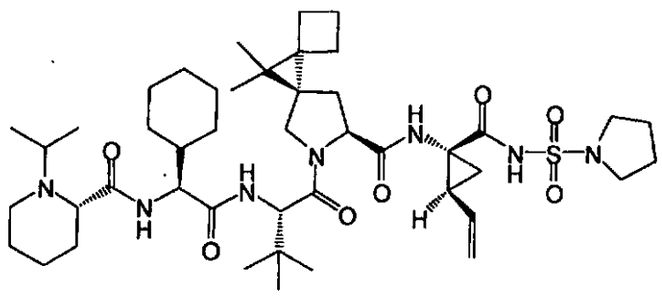
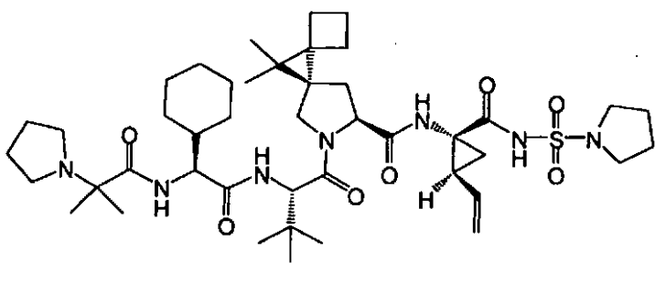
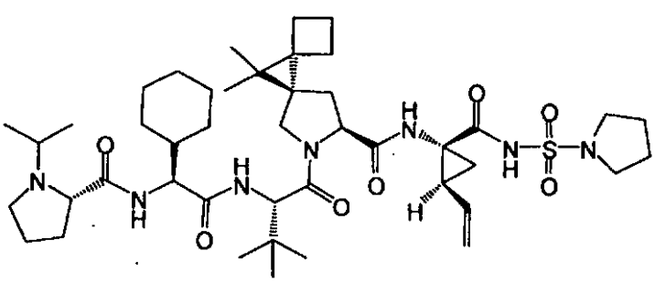
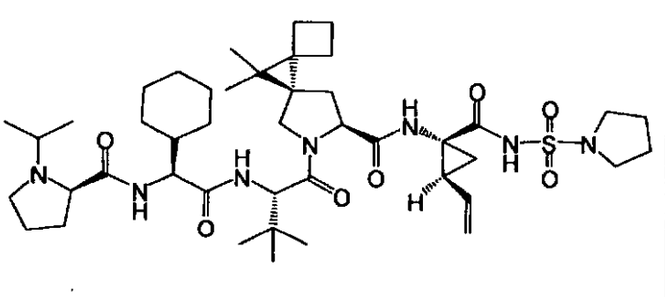
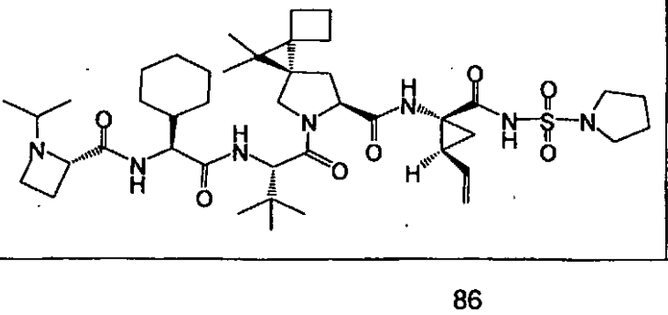
Additional compounds of the invention are provided in Table A. Compounds 1-203 have been prepared by methods of Examples 1 to 19 or by synthetic procedures which are analogous to the procedures used in Examples 1 to 19. Physical characterizing data and biological data for each compound of Table A is provided in Table C.

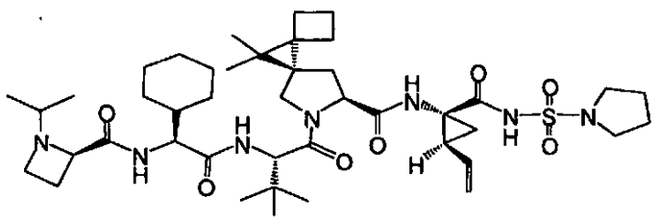
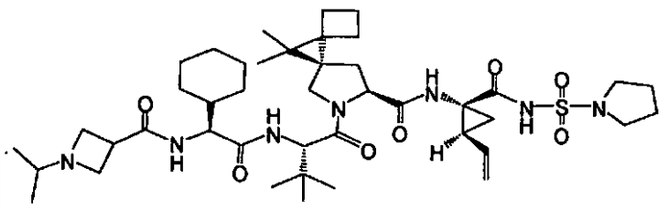
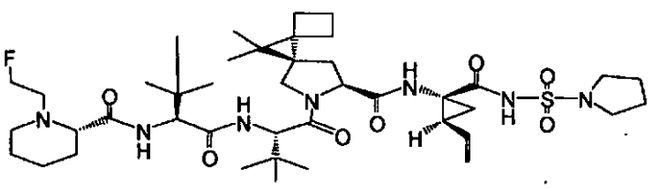
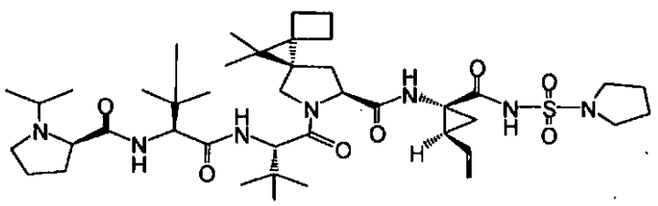
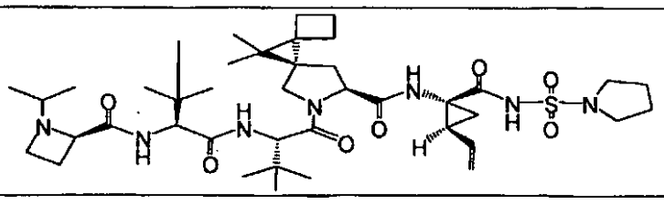
Table A

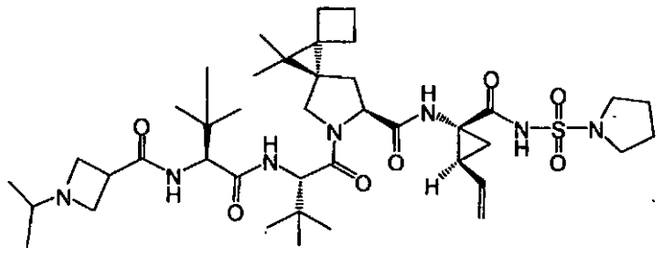
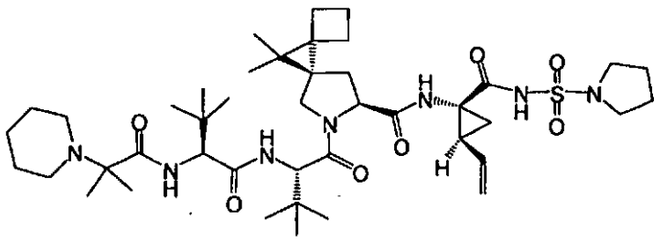
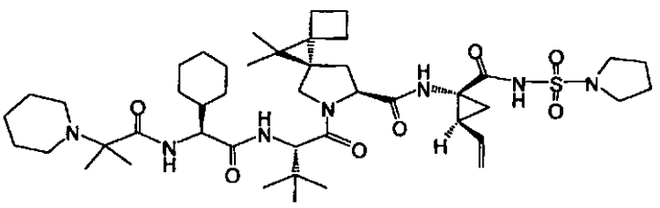
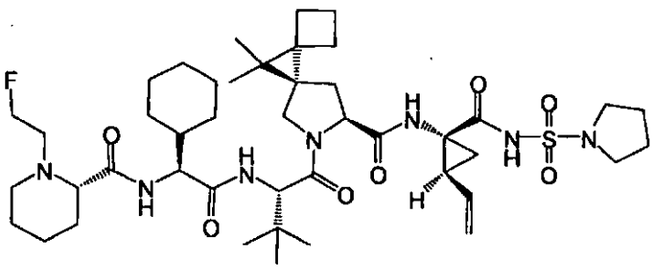
Cmpd. #	Structure	Name
1		tert-butyl [(1S)-1-{[(5R,8S)-10,10-dimethyl-8-({(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}carbamoyl)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-yl]carbonyl}-2,2-dimethylpropyl]carbamate
2		tert-butyl [(1S)-1-{[(1S)-1-{[(5R,8S)-10,10-dimethyl-8-({(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}carbamoyl)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-yl]carbonyl}-2,2-dimethylpropyl]carbamoyl}-2,2-dimethylpropyl]carbamate
3		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
4		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(3R)-1-ethylpiperidin-3-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-

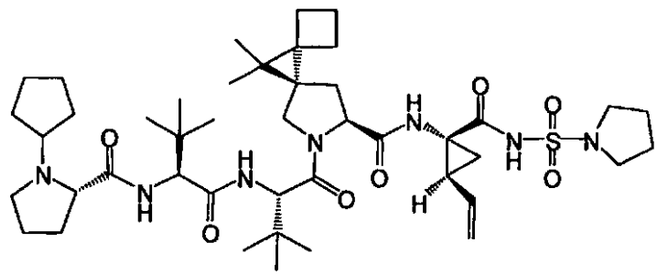
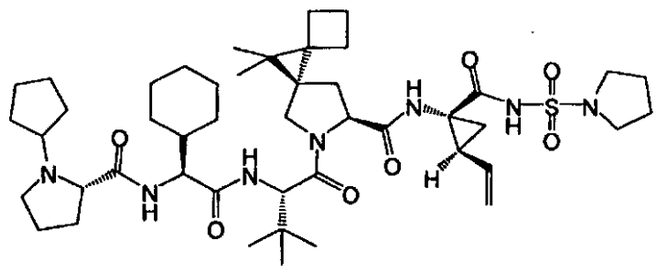
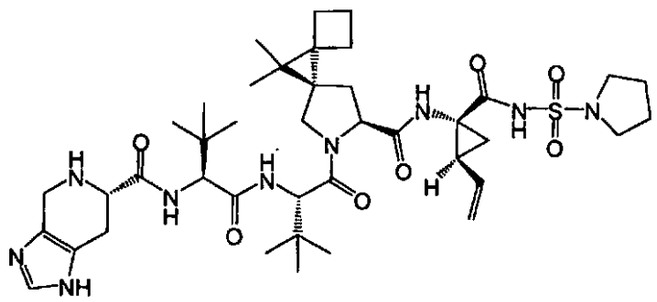
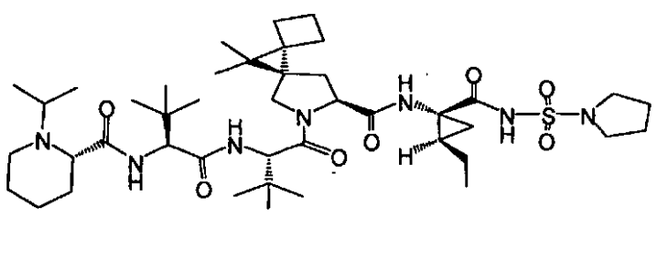
Cmpd. #	Structure	Name
		azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
5		tert-butyl [(1S)-1-{[(1S)-1-{[(5R,8S)-10,10-dimethyl-8-({(1R,2S)-1-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}carbamoyl)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-yl]carbonyl}-2,2-dimethylpropyl]carbamoyl}-2,2-dimethylpropyl]carbamate
6		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
7		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(3R)-1-ethylpiperidin-3-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
8		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-(2-fluoroethyl)piperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(morpholin-4-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

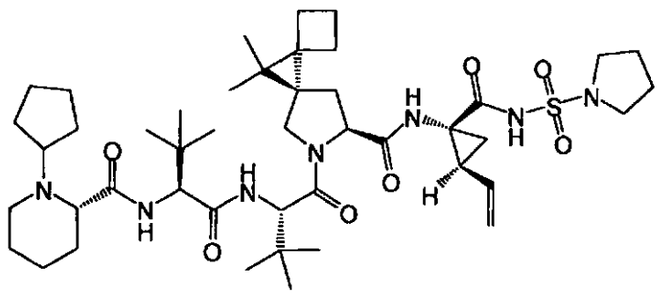
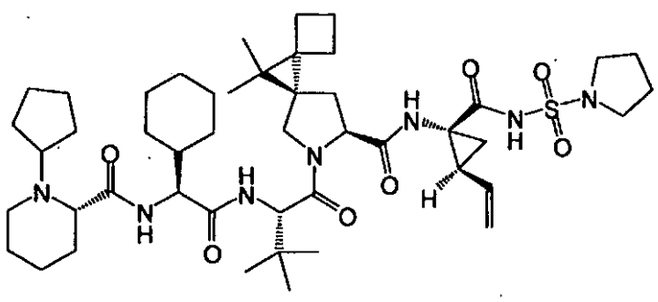
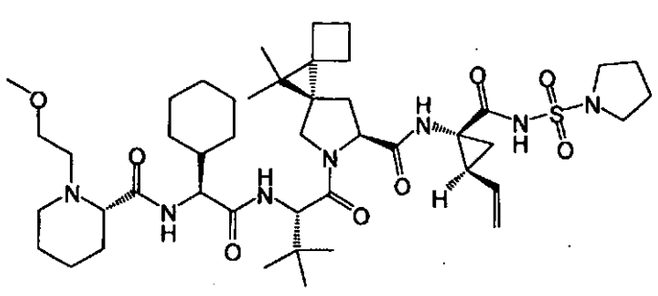
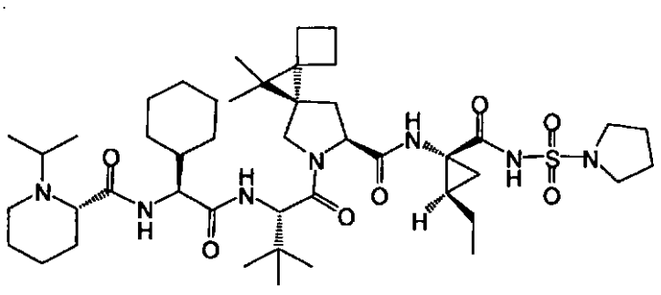
Cmpd. #	Structure	Name
9		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-3,3-dimethyl-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
10		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-3,3-dimethyl-2-[(2-methyl-2-pyrrolidin-1-ylpropanoyl)amino]butanoyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
11		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
12		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylazetidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

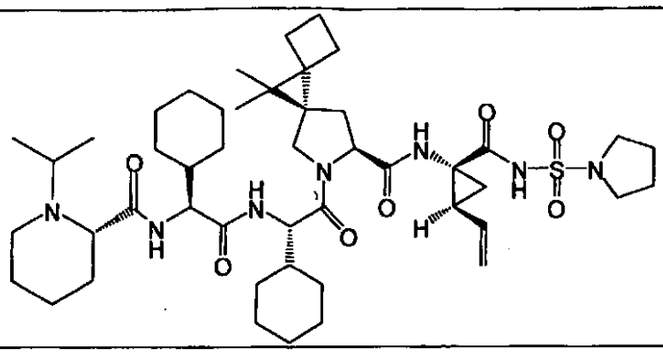
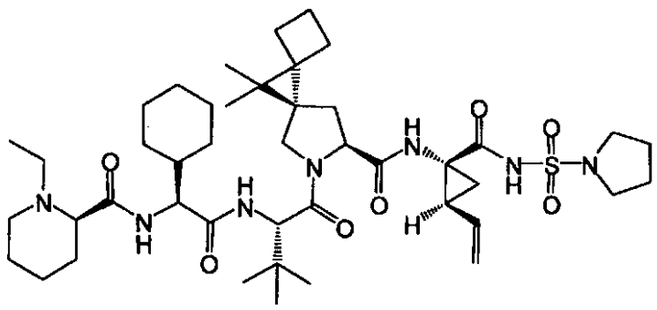
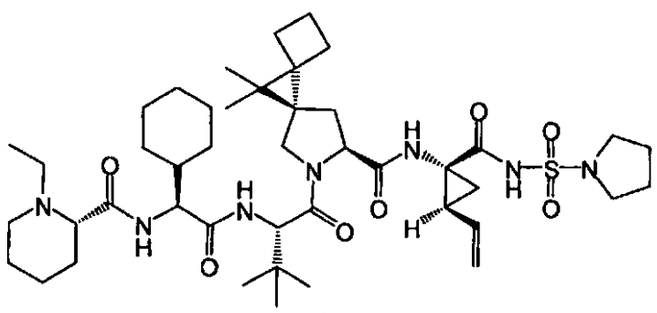
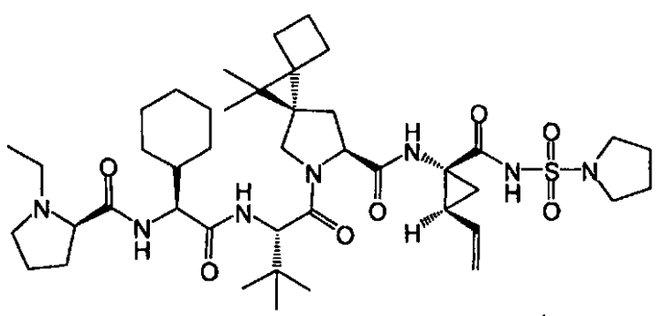
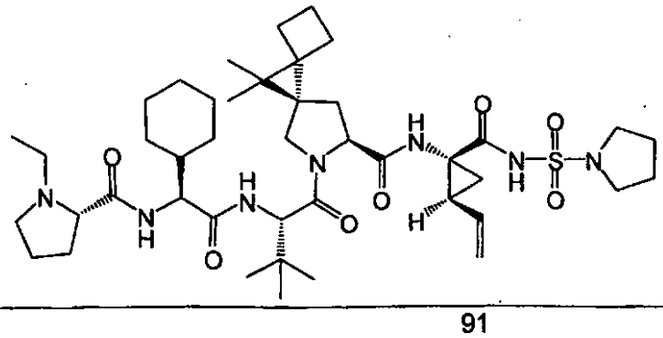
Cmpd. #	Structure	Name
13		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
14		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(2-methyl-2-pyrrolidin-1-ylpropanoyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
15		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
16		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
17		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylazetidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-

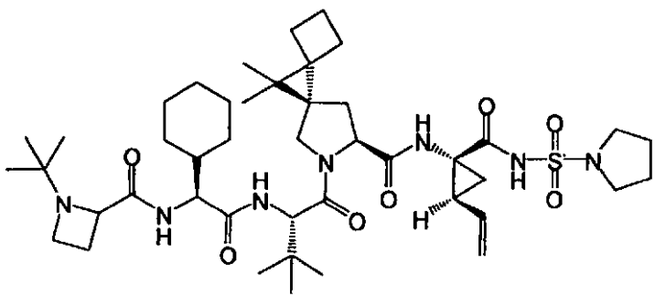
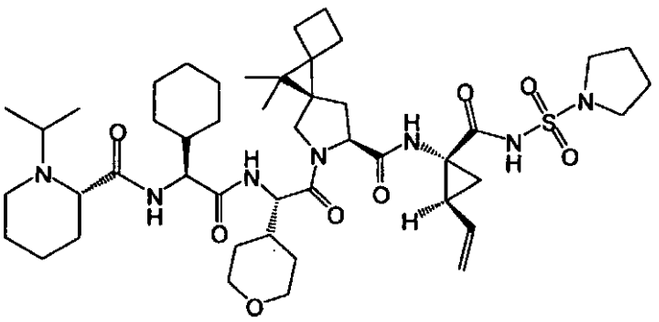
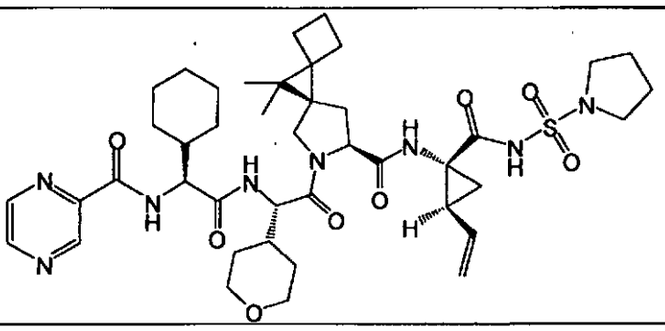
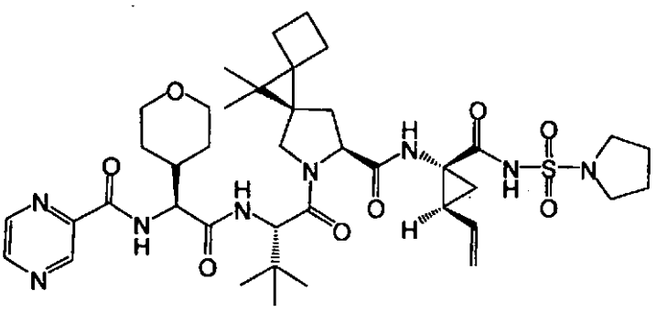
Cmpd. #	Structure	Name
		azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
18		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylazetidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
19		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-{[(1-isopropylazetidin-3-yl)carbonyl]amino}acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
20		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-(2-fluoroethyl)piperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
21		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2R)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
22		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2R)-1-isopropylazetidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-

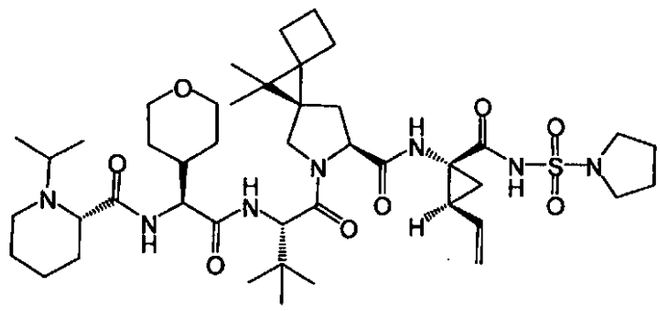
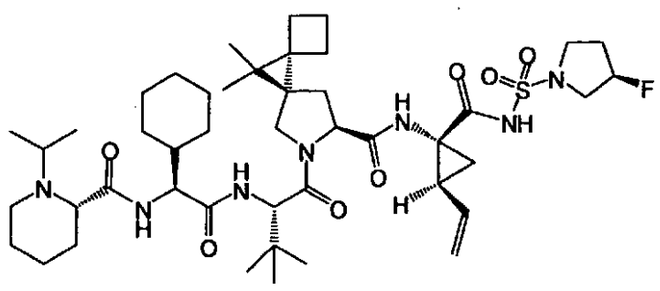
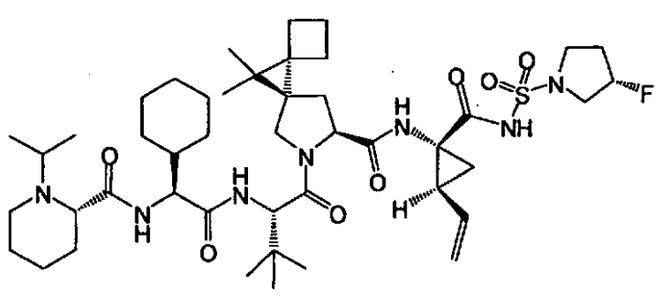
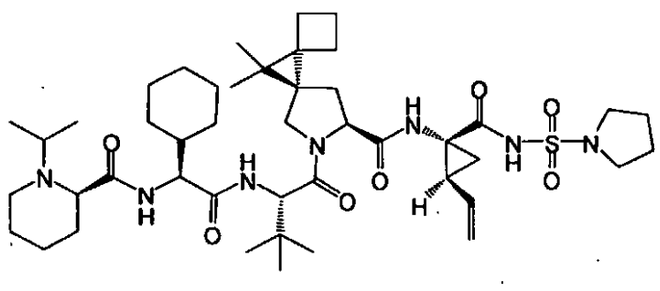
Cmpd. #	Structure	Name
		[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
23		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(1-isopropylazetidin-3-yl)carbonyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
24		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-3,3-dimethyl-2-[(2-methyl-2-piperidin-1-ylpropanoyl)amino]butanoyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
25		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(2-methyl-2-piperidin-1-ylpropanoyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
26		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-(2-fluoroethyl)piperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

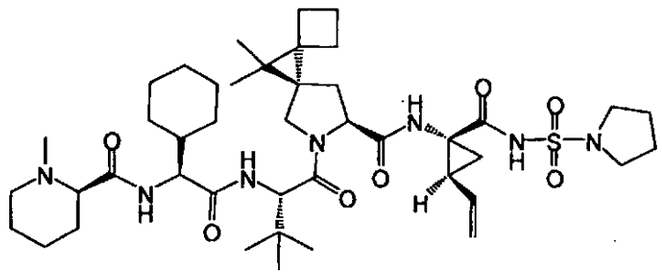
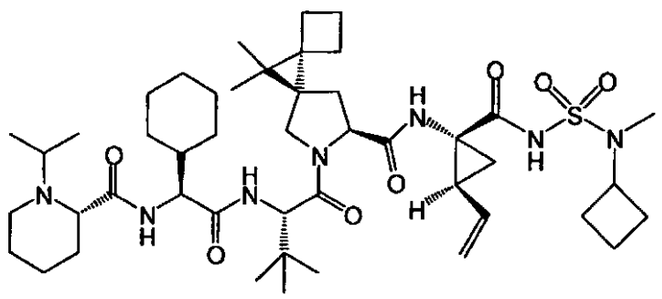
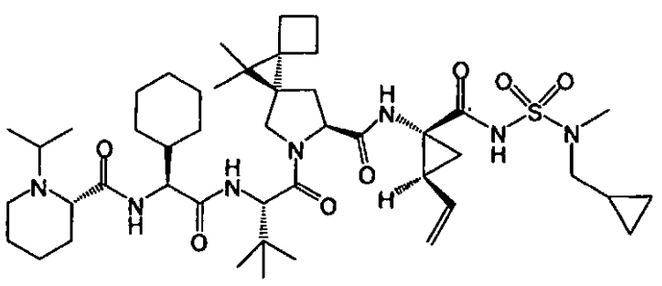
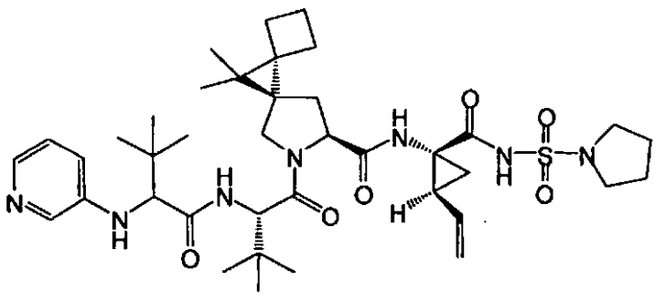
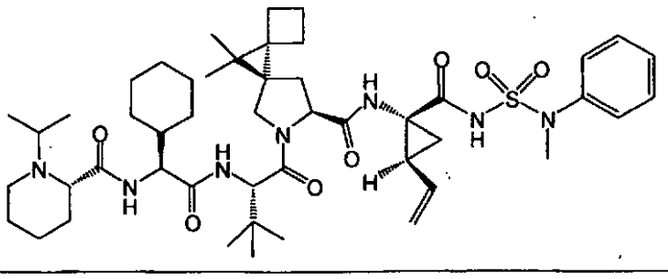
Cmpd. #	Structure	Name
27		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-cyclopentylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
28		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-cyclopentylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
29		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-3,3-dimethyl-2-{[(6S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-ylcarbonyl]amino}butanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
30		(5R,8S)-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

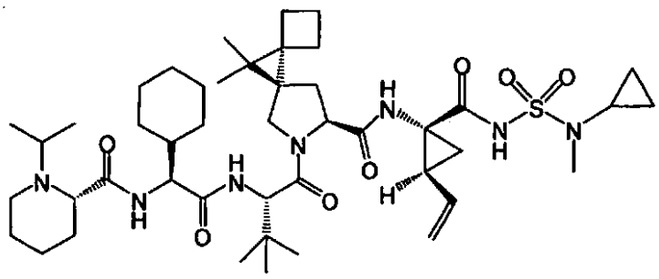
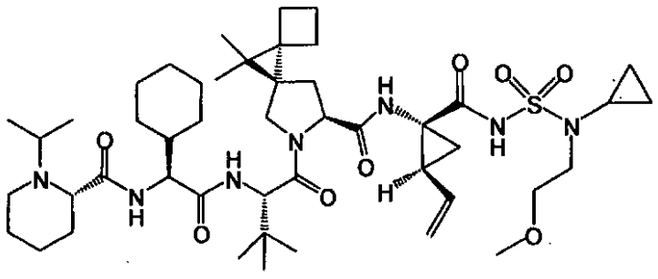
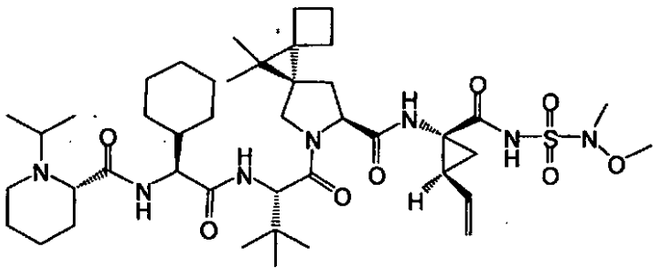
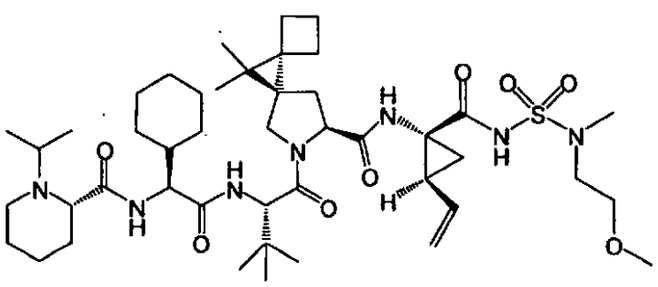
Cmpd. #	Structure	Name
31		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-cyclopentylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
32		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-cyclopentylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
33		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-(2-methoxyethyl)piperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
34		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

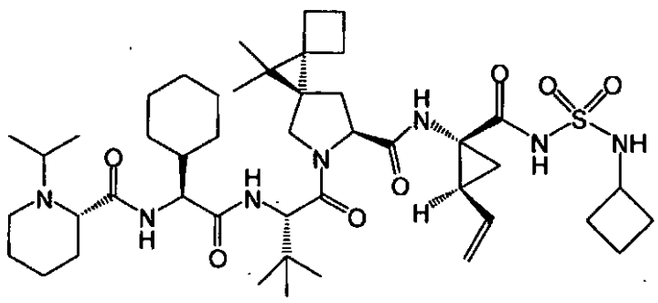
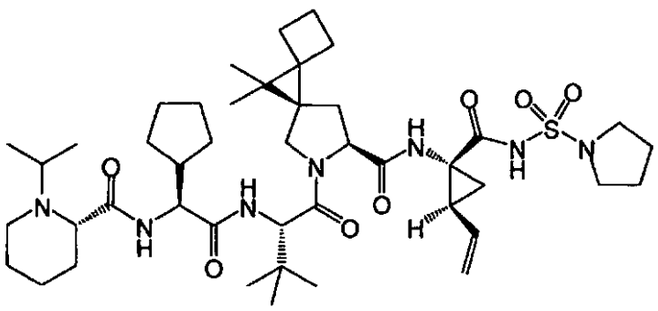
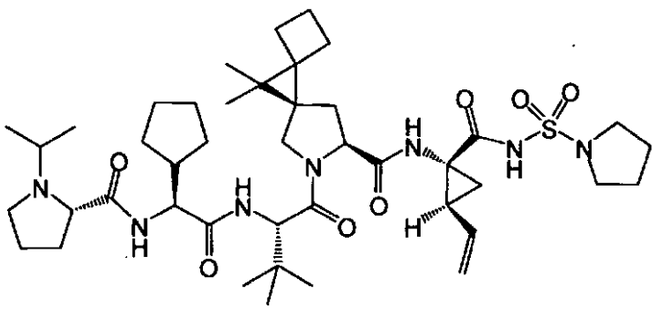
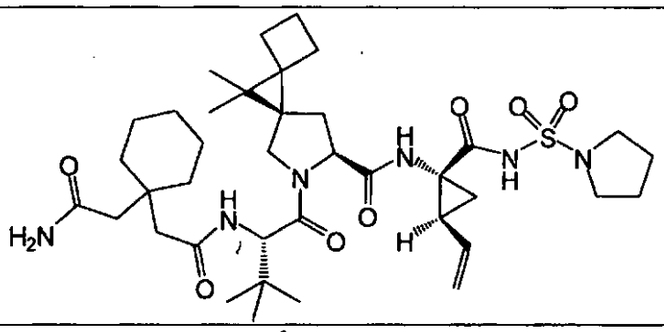
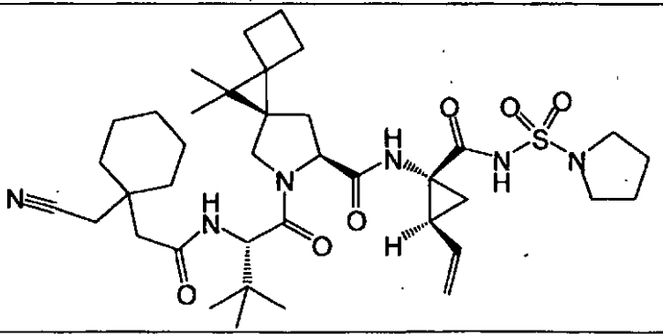
Cmpd. #	Structure	Name
35		(5R,8S)-7-[(2S)-2-cyclohexyl-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
36		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
37		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
38		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
39		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-

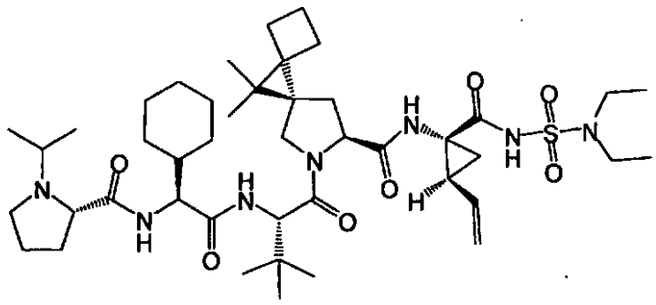
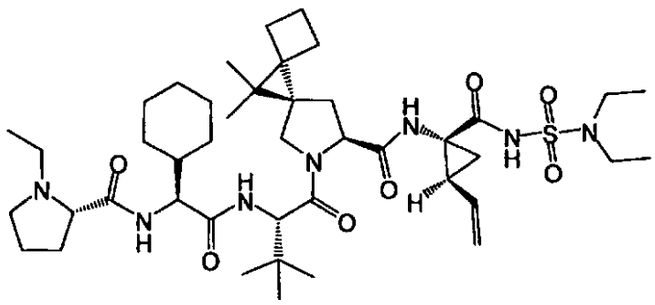
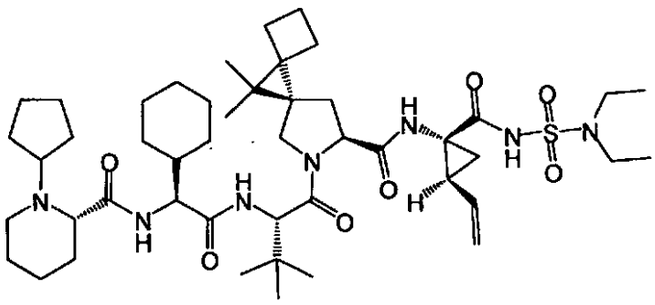
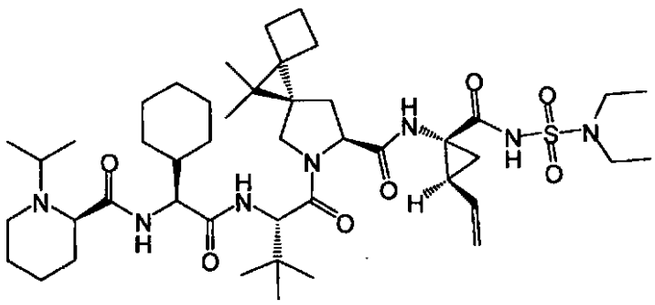
Cmpd. #	Structure	Name
		carboxamide
40		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(1-tert-butylazetidin-2-yl)carbonyl]amino}-2-cyclohexylacetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
41		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
42		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
43		(5R,8S)-7-[(2S)-3,3-dimethyl-2-{[(2S)-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]amino}butanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

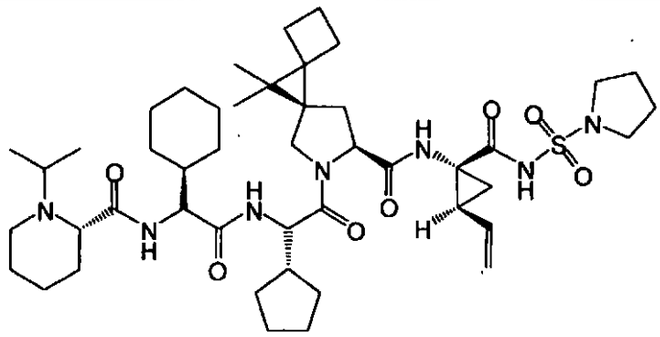
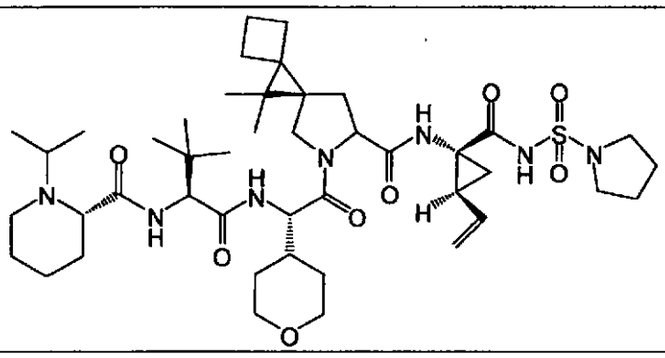
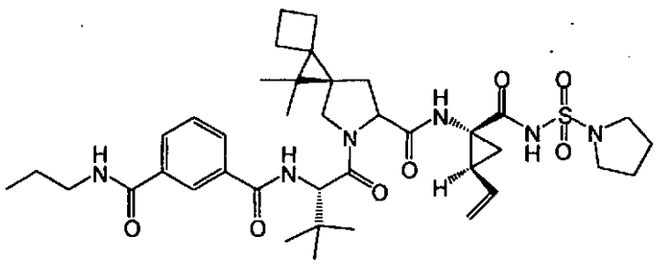
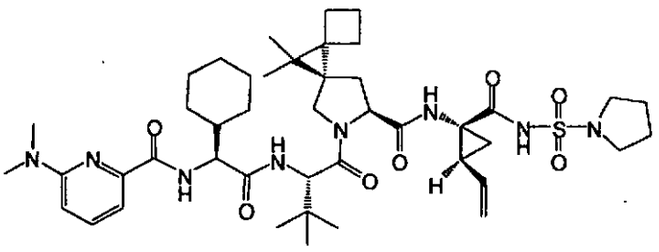
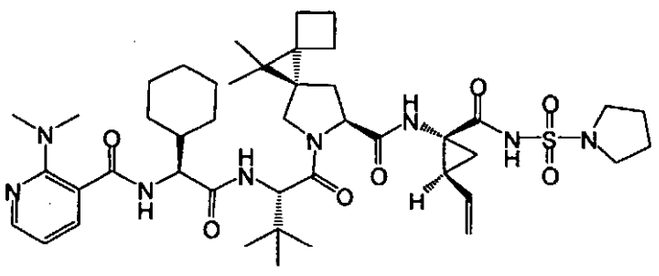
Cmpd. #	Structure	Name
44		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
45		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[(3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
46		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
47		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

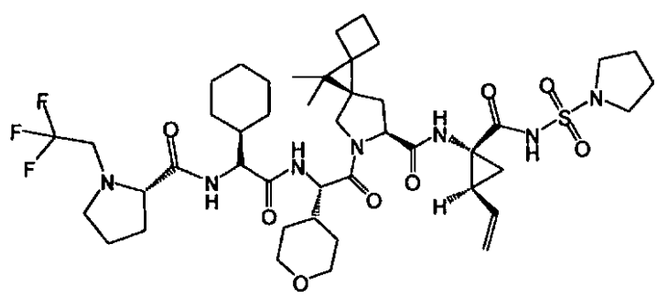
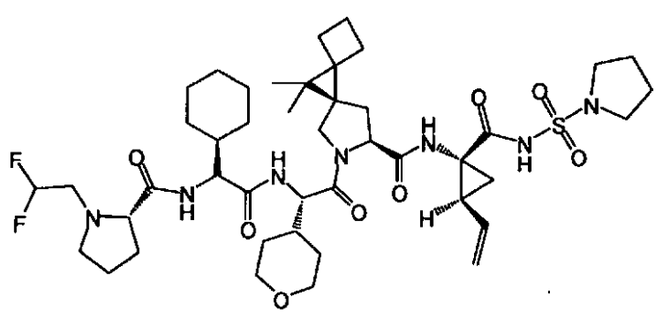
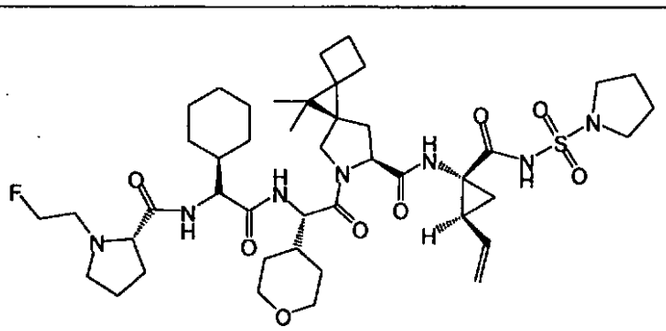
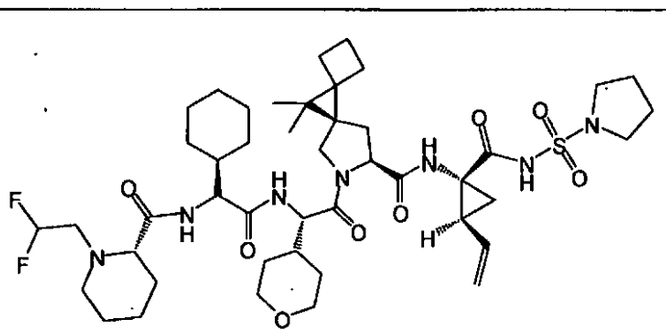
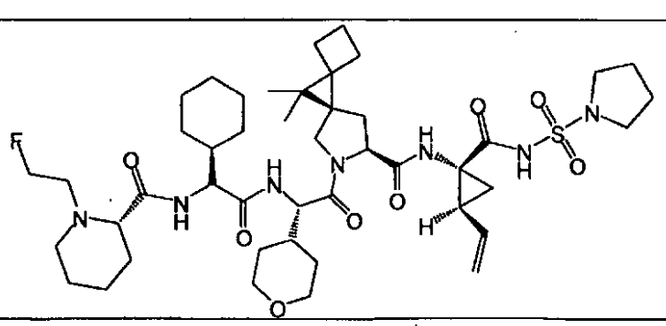
Cmpd. #	Structure	Name
48		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-methylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
49		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-({[cyclobutyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
50		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[(cyclopropylmethyl)(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
51		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[3,3-dimethyl-2-(pyridin-3-ylamino)butanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
52		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-[(1R,2S)-1-({[methyl(phenyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-

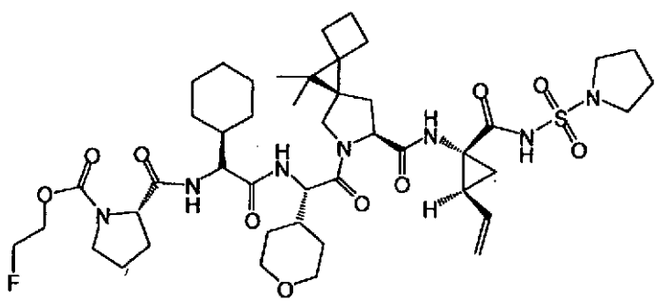
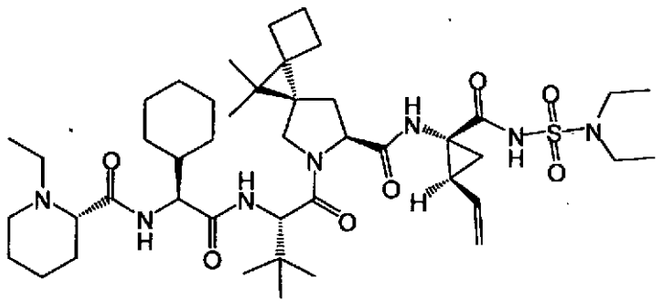
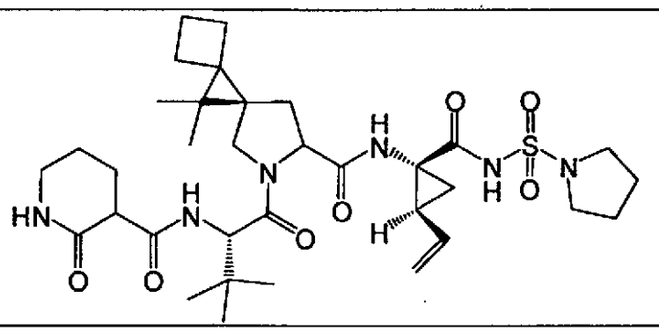
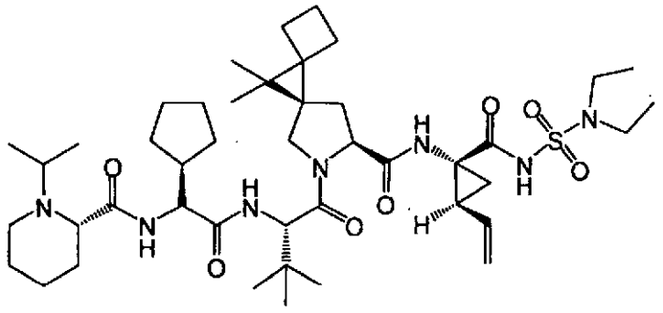
Cmpd. #	Structure	Name
		azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
53		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[cyclopropyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
54		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[cyclopropyl(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
55		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[methoxy(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
56		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

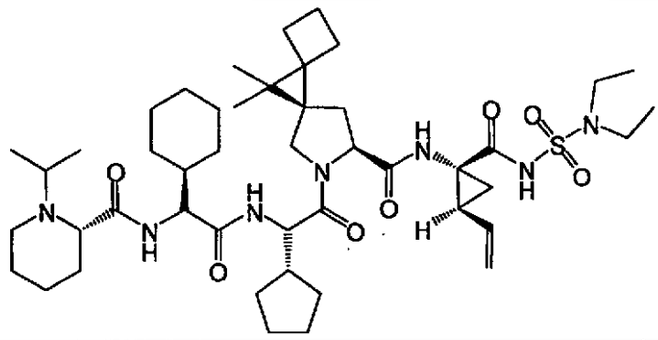
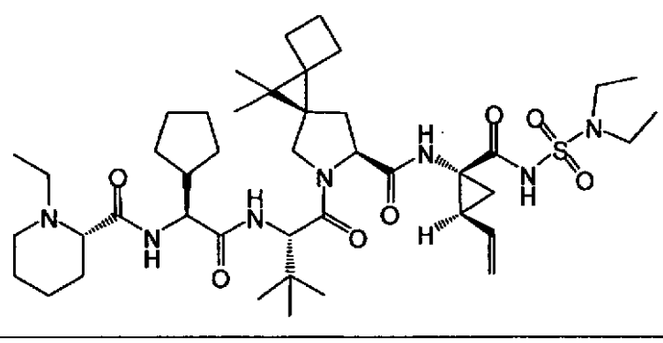
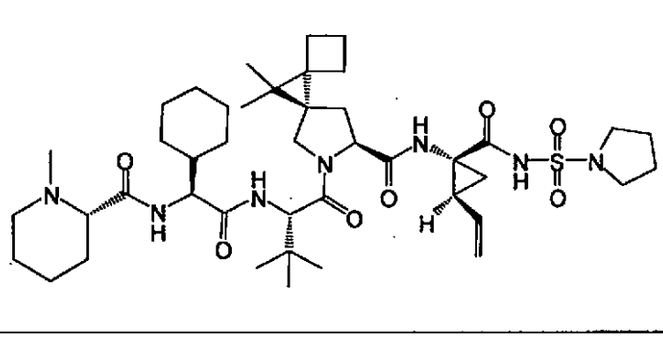
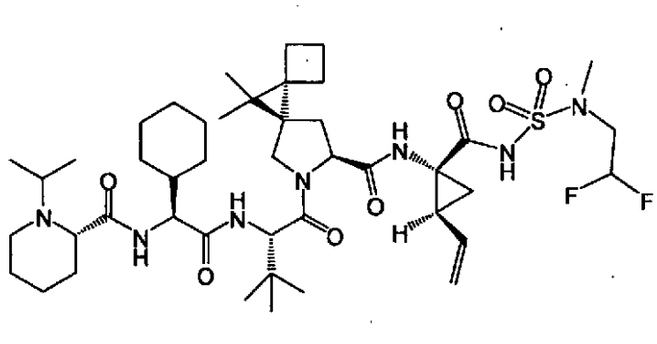
Cmpd. #	Structure	Name
57		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(cyclobutylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
58		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclopentyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
59		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclopentyl-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
60		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[1-(2-amino-2-oxoethyl)cyclohexyl]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
61		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[1-(cyanomethyl)cyclohexyl]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

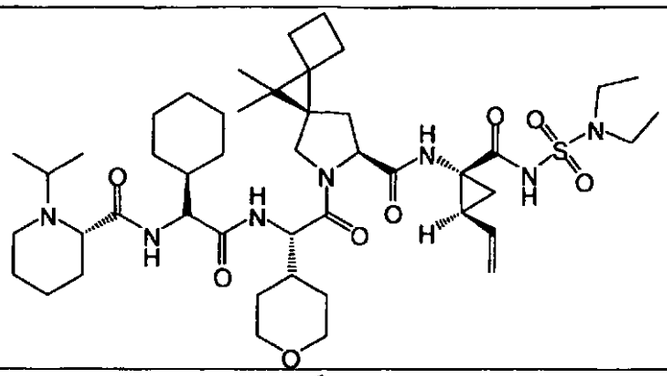
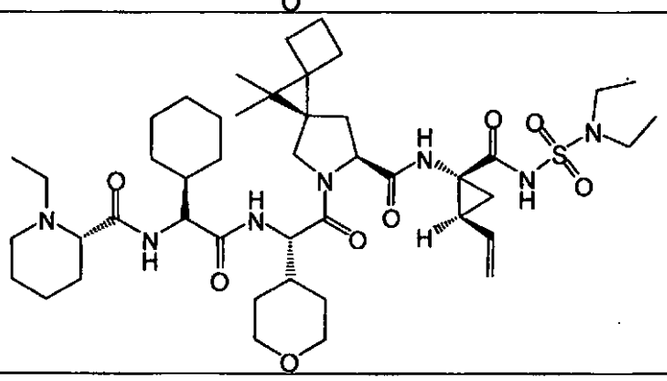
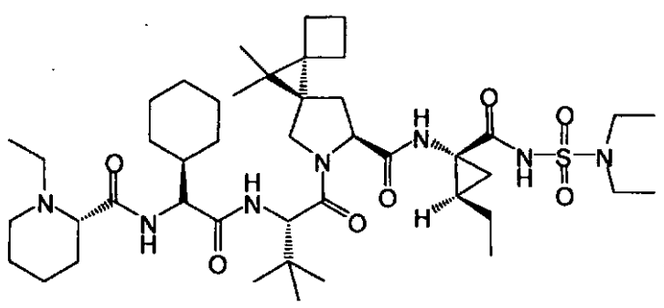
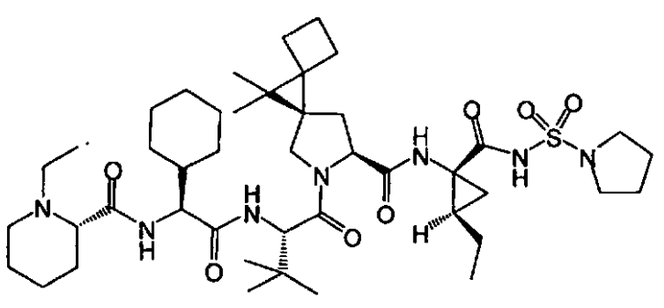
Cmpd. #	Structure	Name
62		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
63		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
64		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-cyclopentylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
65		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

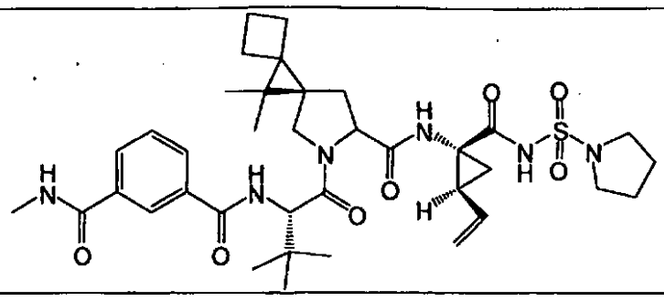
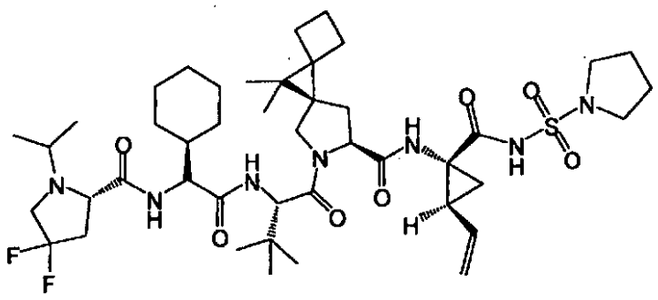
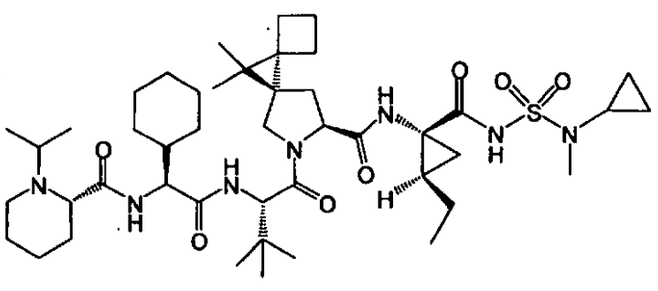
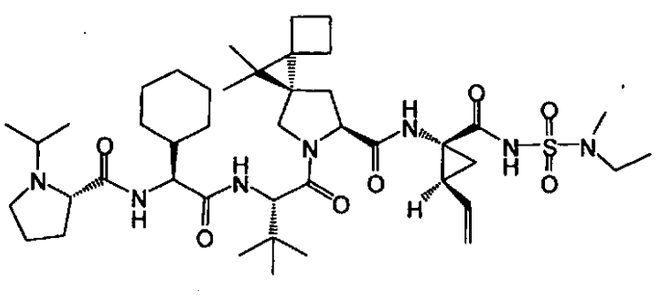
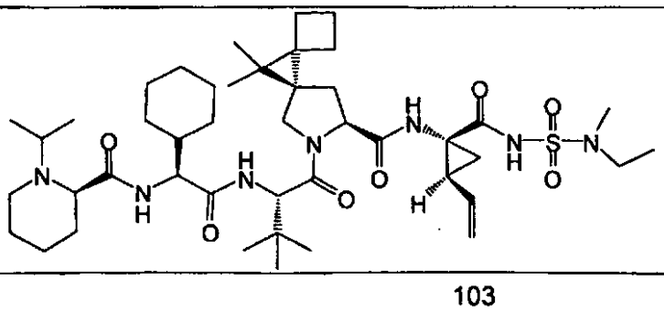
Cmpd. #	Structure	Name
66		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-cyclopentylacetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
67		(5R)-7-[(2S)-2-[(N-{[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}-3-methyl-L-valyl)amino]-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
68		N-[(1S)-1-{[(5R)-10,10-dimethyl-8-({(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}carbamoyl)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-yl]carbonyl}-2,2-dimethylpropyl]-N'-propylisophthalamide
69		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[6-(dimethylamino)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
70		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[2-(dimethylamino)pyridin-3-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

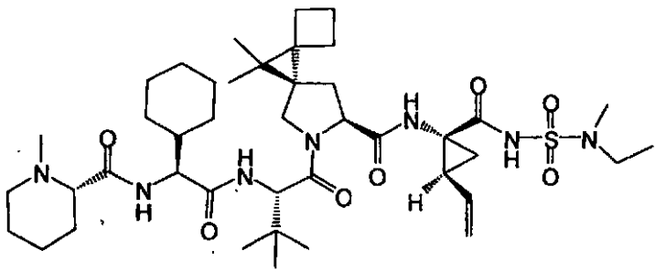
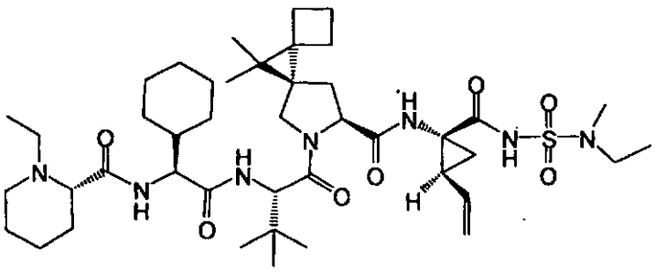
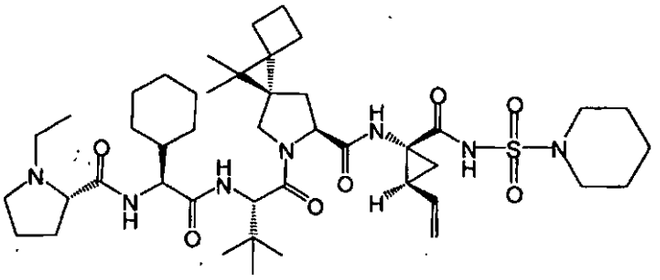
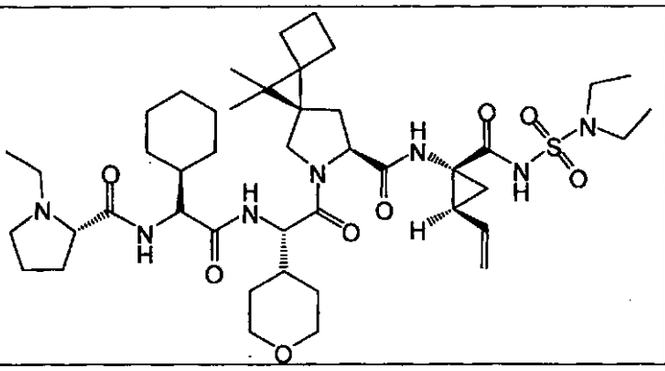
Cmpd. #	Structure	Name
71		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
72		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
73		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
74		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-(2,2-difluoroethyl)piperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
75		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-(2-fluoroethyl)piperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-

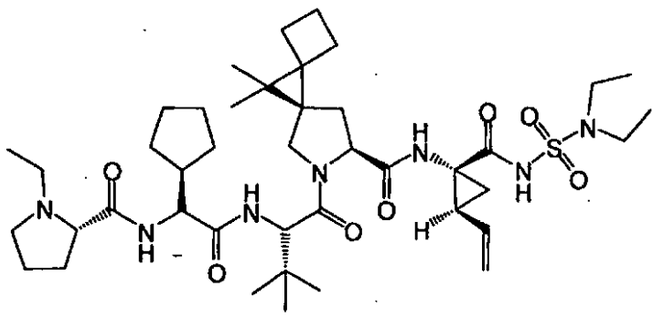
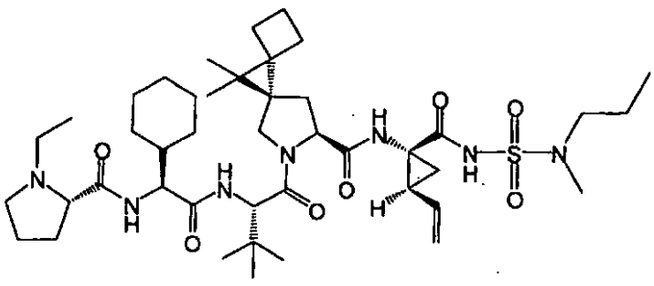
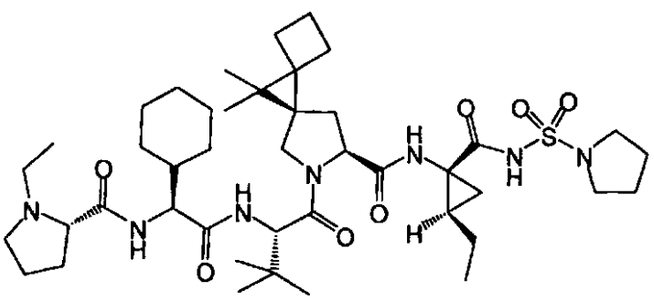
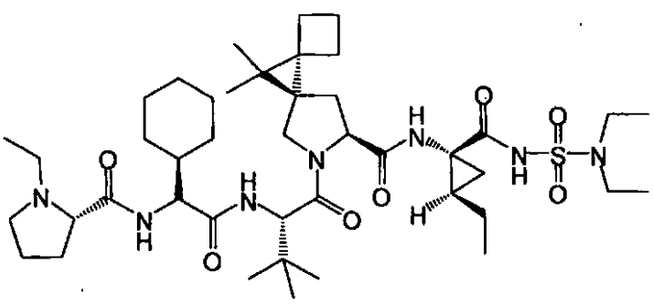
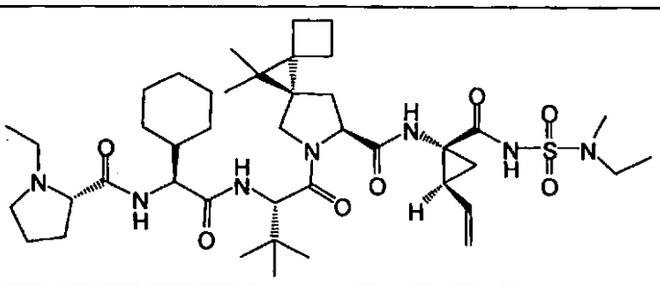
Cmpd. #	Structure	Name
		azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
76		2-fluoroethyl (2S)-2-{[(1S)-1-cyclohexyl-2-{[(1S)-2-[(5R,8S)-10,10-dimethyl-8-({(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}carbamoyl)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-yl]-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]amino}-2-oxoethyl]carbamoyl}pyrrolidine-1-carboxylate
77		(5R,8S)-7-{(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
78		(5R)-7-[(2S)-3,3-dimethyl-2-{[(2-oxopiperidin-3-yl)carbonyl]amino}butanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
79		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclopentyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

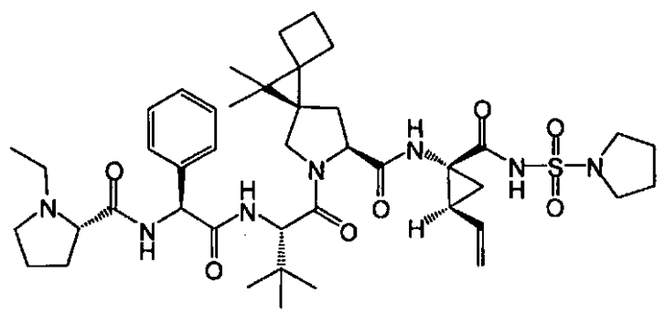
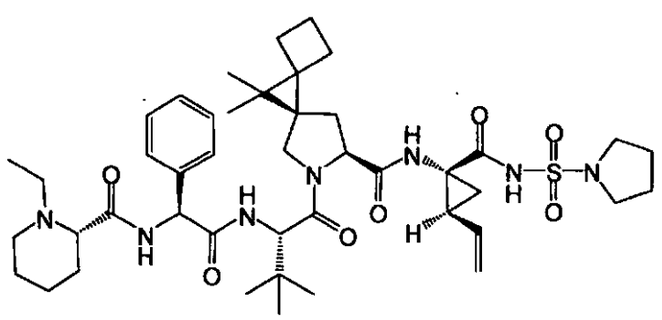
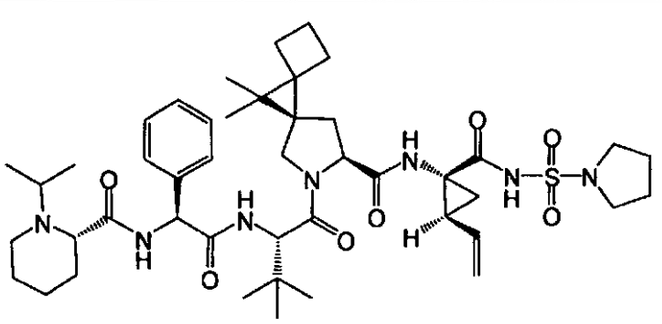
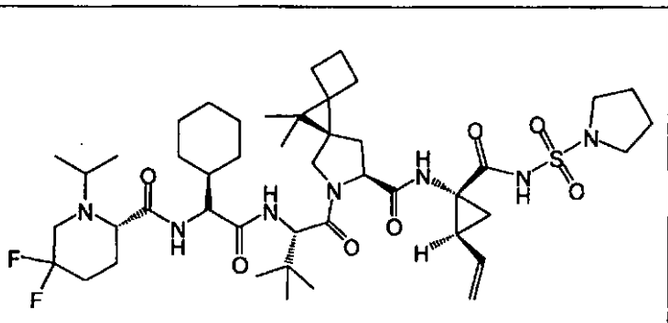
Cmpd. #	Structure	Name
80		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-cyclopentylacetyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
81		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclopentyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
82		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-methylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
83		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[(2,2-difluoroethyl)(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

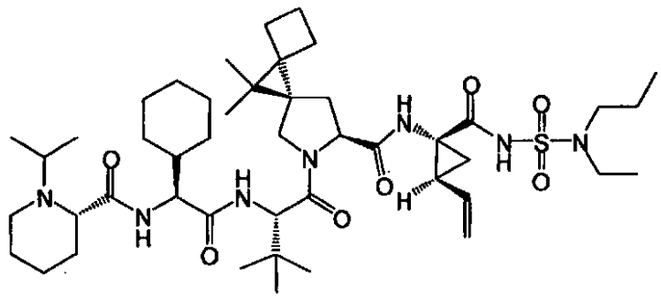
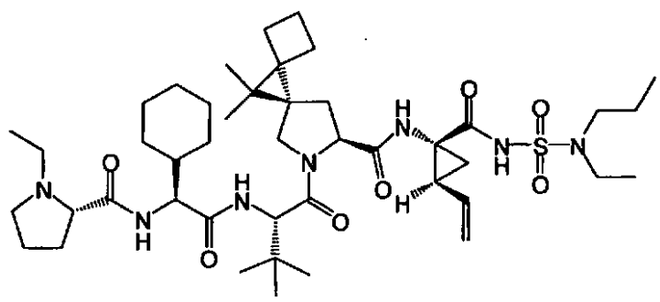
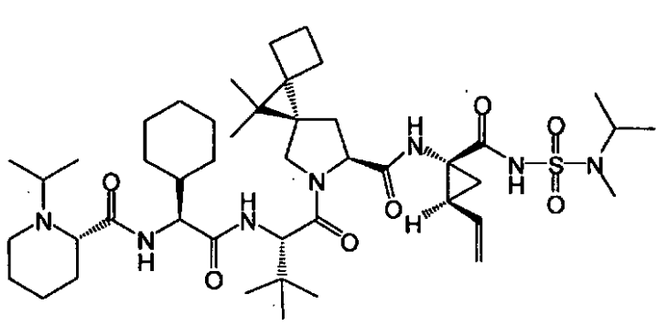
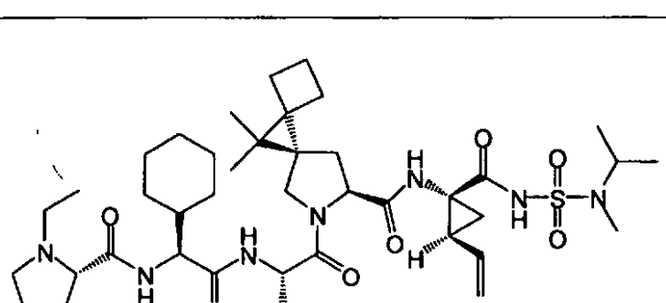
Cmpd. #	Structure	Name
84		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
85		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
86		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-ethylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
87		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

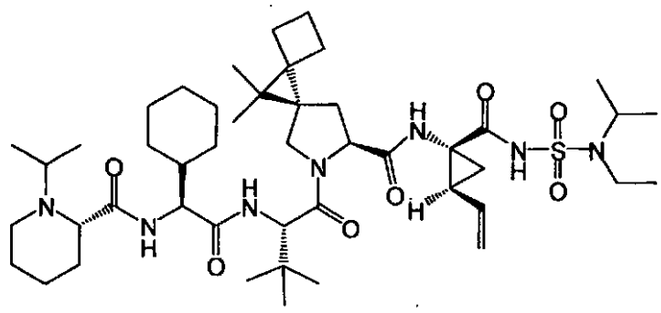
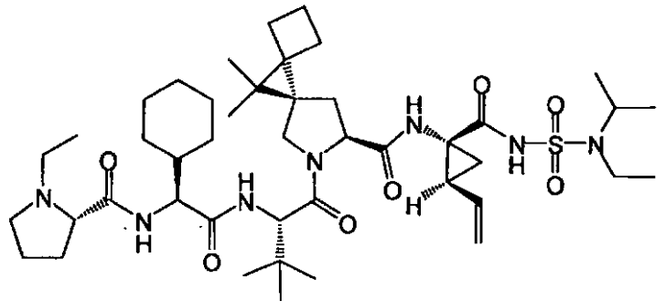
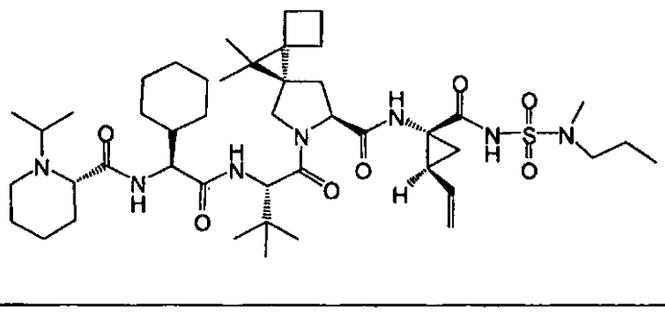
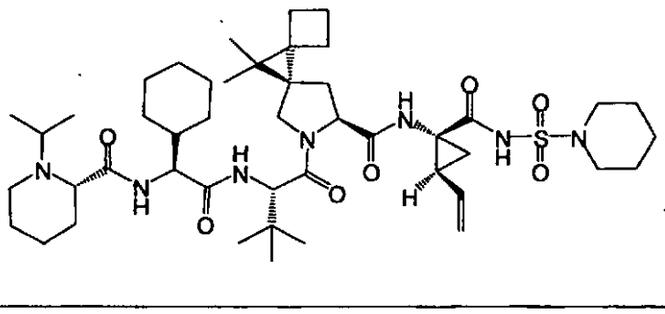
Cmpd. #	Structure	Name
88		N-[(1S)-1-{[(5R)-10,10-dimethyl-8-({(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}carbamoyl)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-yl]carbonyl}-2,2-dimethylpropyl]-N'-methylisophthalamide
89		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-4,4-difluoro-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
90		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-1-({[cyclopropyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-ethylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
91		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
92		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-

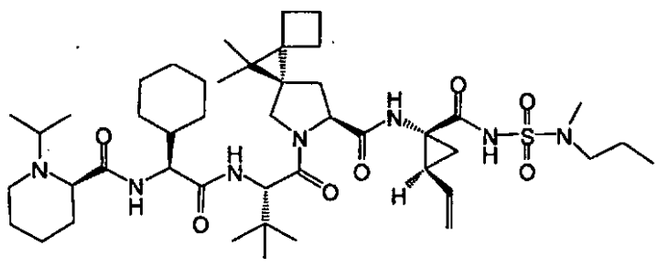
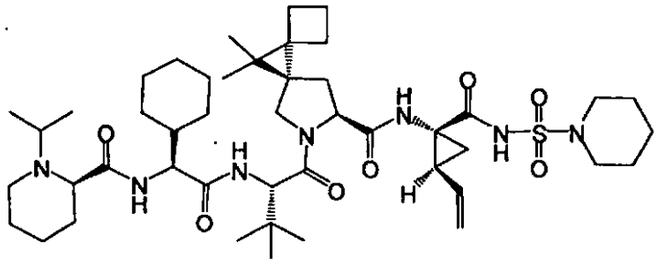
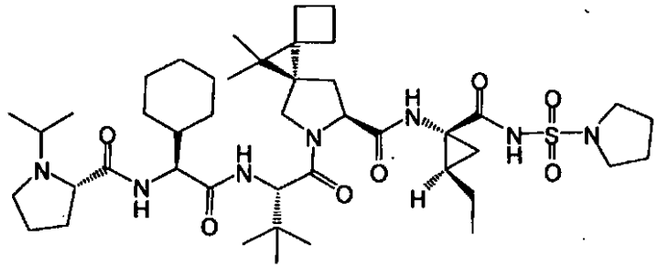
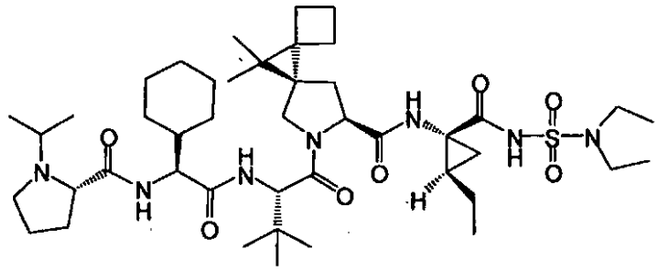
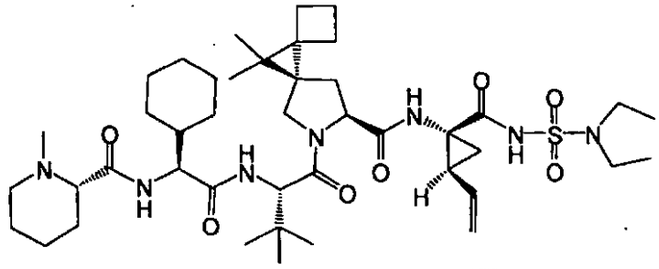
Cmpd. #	Structure	Name
		vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
93		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-methylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
94		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
95		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
96		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

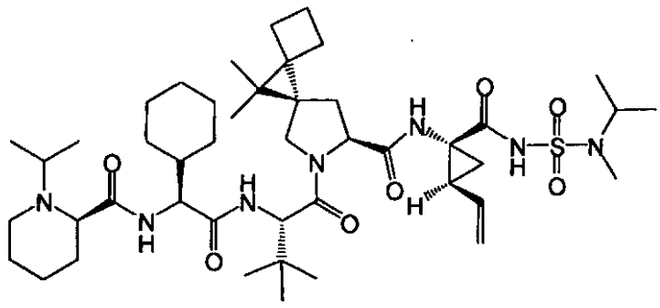
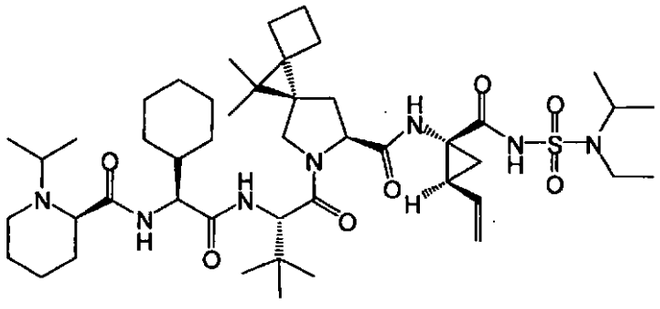
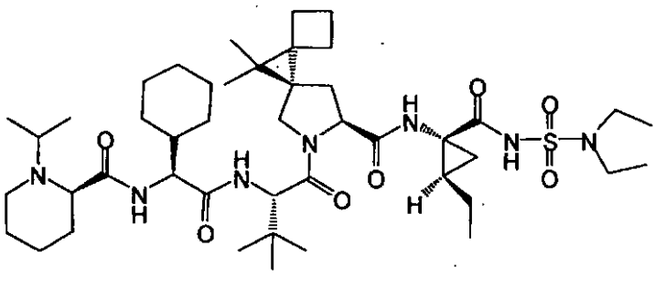
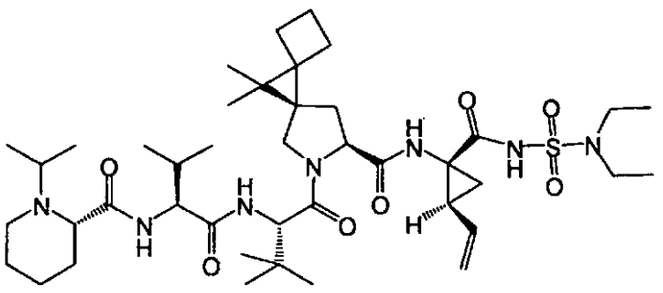
Cmpd. #	Structure	Name
97		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclopentyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
98		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-[(1R,2S)-1-({[methyl(propyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
99		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
100		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-ethylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
101		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-

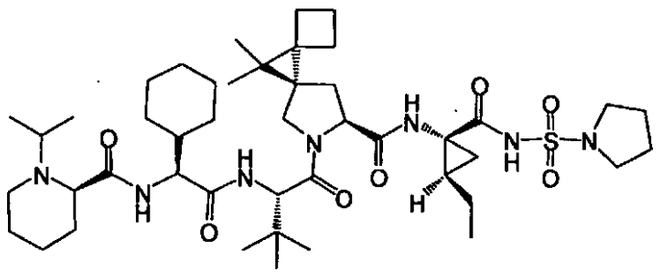
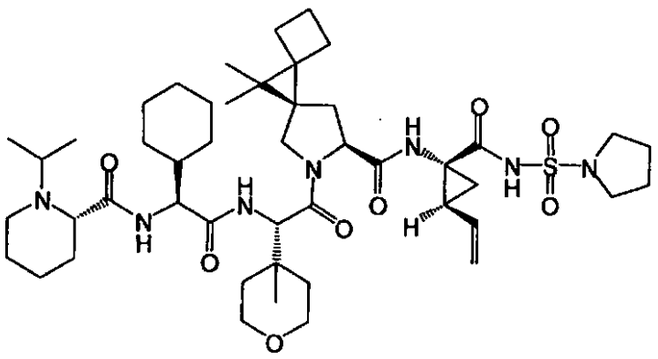
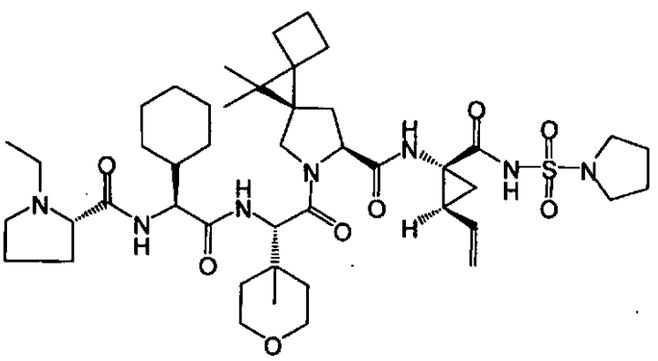
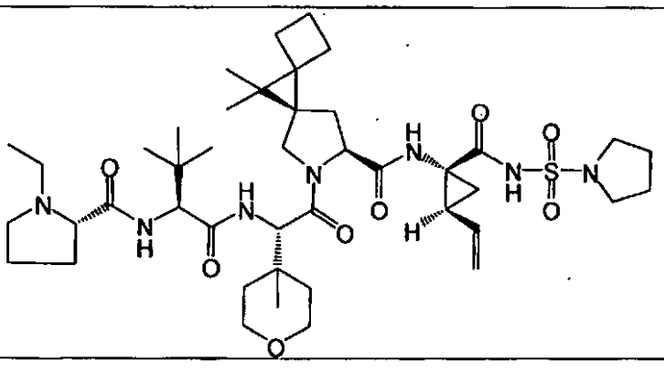
Cmpd. #	Structure	Name
		dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
102		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-phenylacetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
103		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-phenylacetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
104		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-phenylacetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
105		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-5,5-difluoro-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

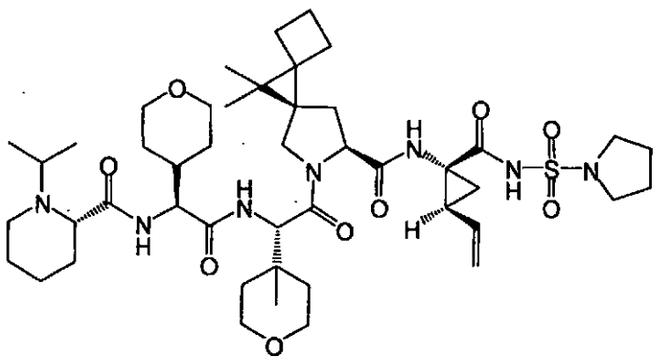
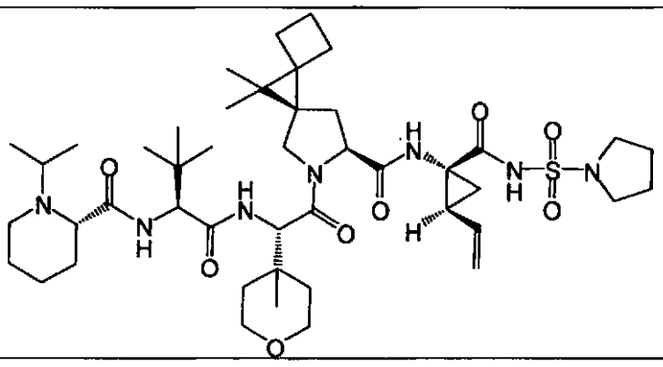
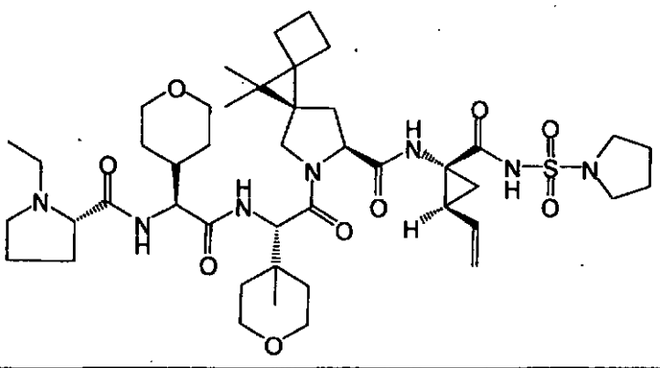
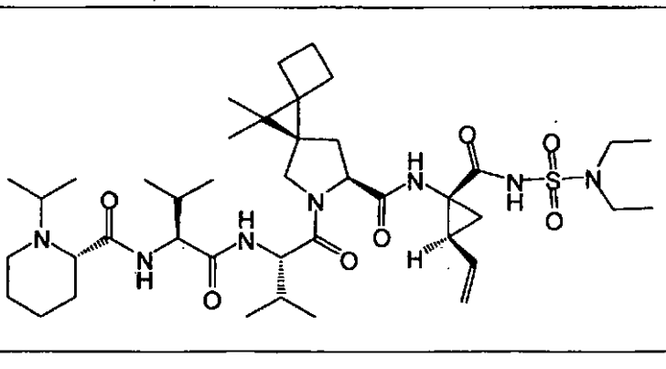
Cmpd. #	Structure	Name
106		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(propyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
107		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(propyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
108		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[isopropyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
109		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[isopropyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

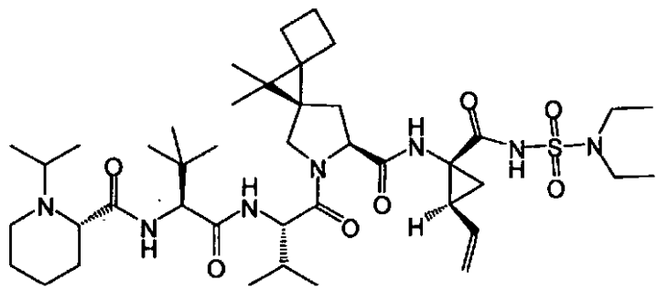
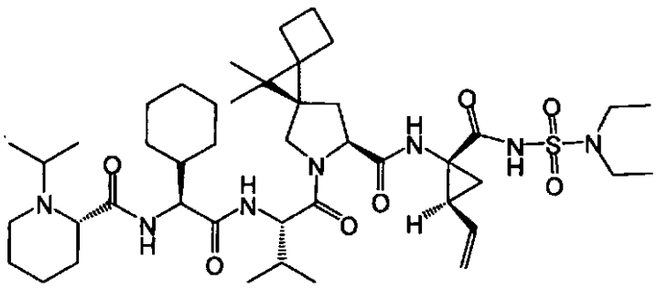
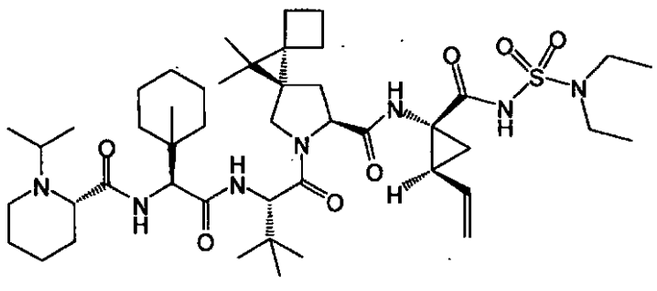
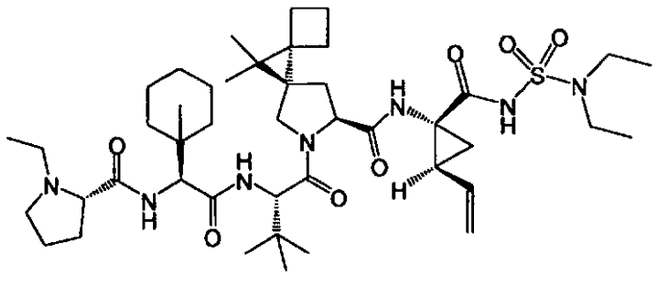
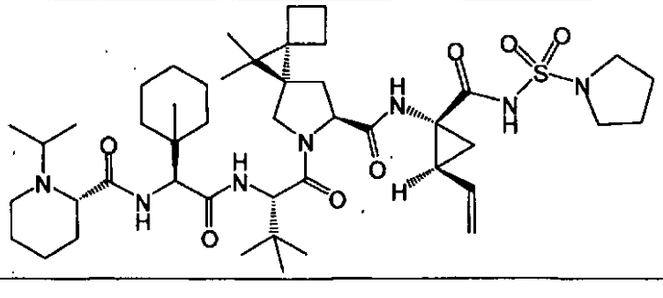
Cmpd. #	Structure	Name
110		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(isopropyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
111		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(isopropyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
112		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-[(1R,2S)-1-({[methyl(propyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
113		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

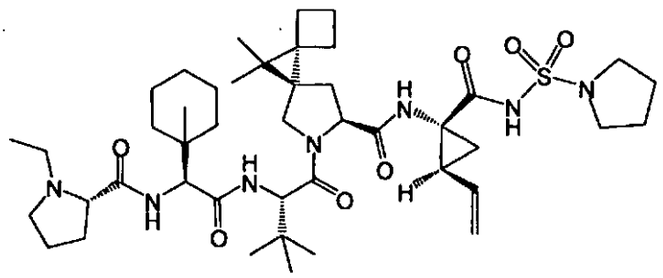
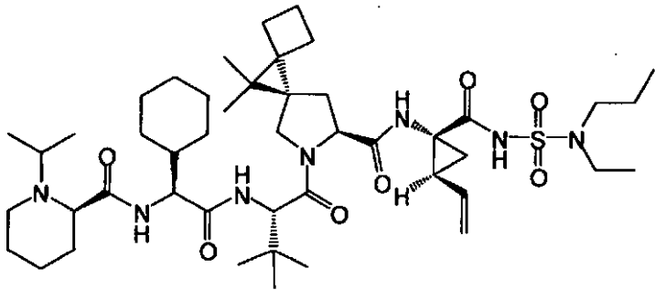
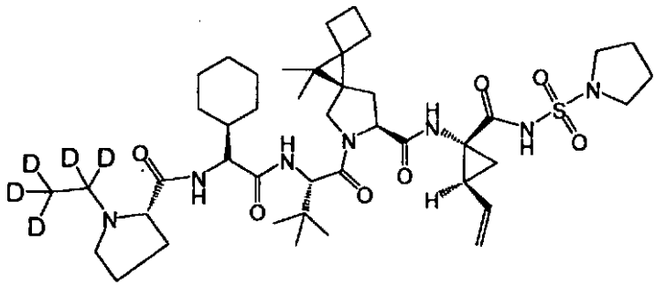
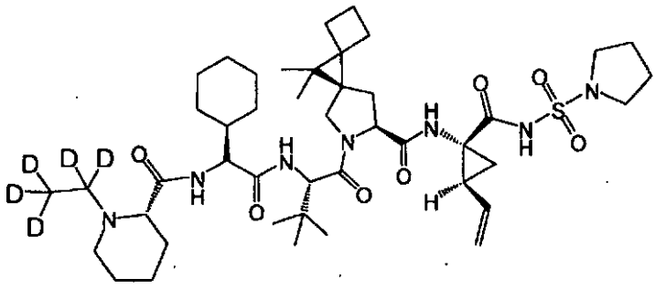
Cmpd. #	Structure	Name
114		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-[(1R,2S)-1-({[methyl(propyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
115		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
116		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
117		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-ethylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
118		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-methylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-

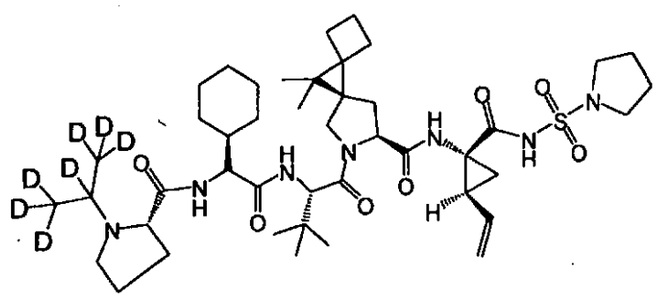
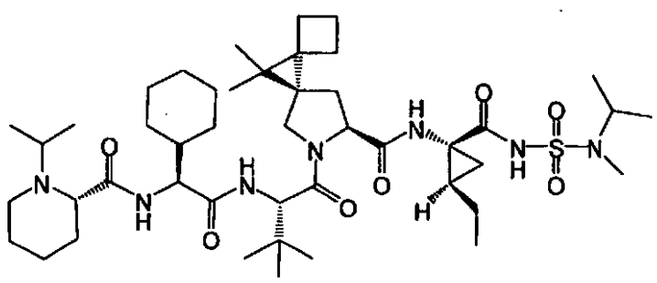
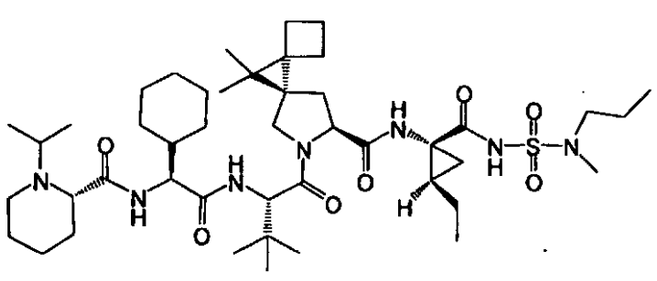
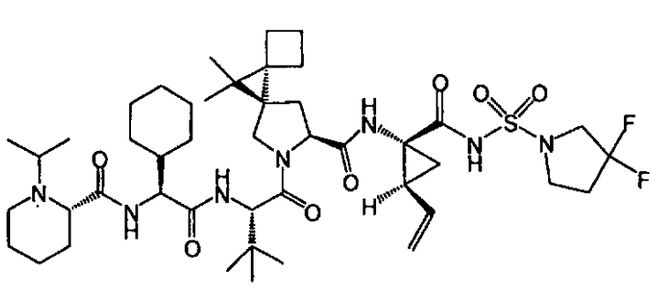
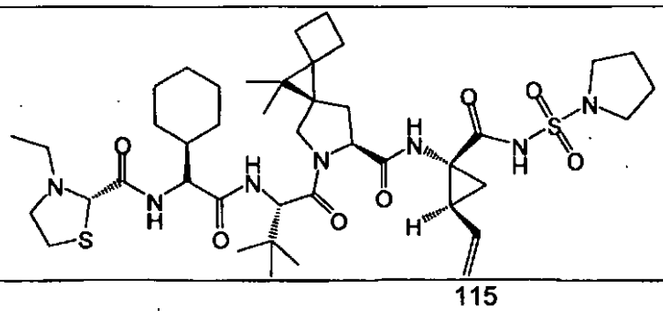
Cmpd. #	Structure	Name
		azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
119		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[isopropyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
120		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(isopropyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
121		(5R,8S)-7-{(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-ethylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
122		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3-methylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

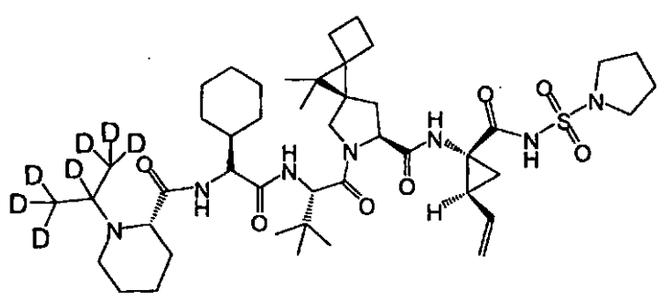
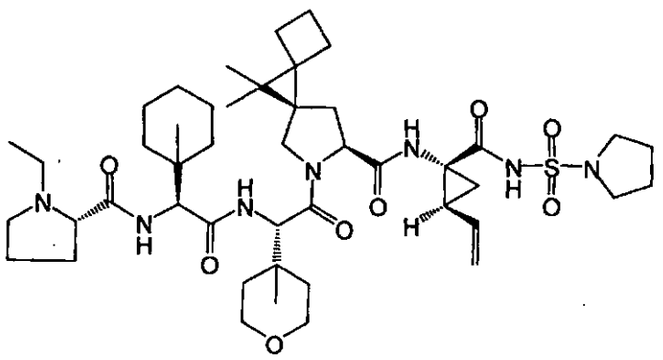
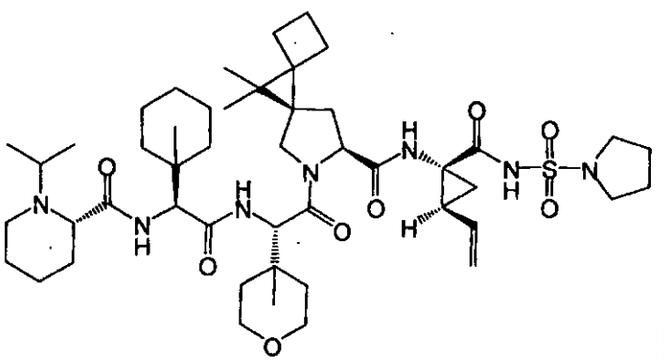
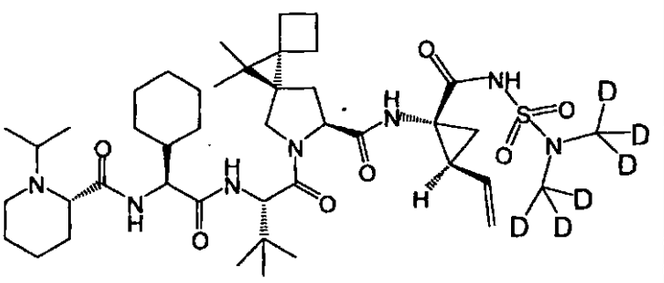
Cmpd. #	Structure	Name
123		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-{(1R,2R)-2-ethyl-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
124		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
125		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
126		1-ethyl-L-prolyl-N-[(1S)-2-[(5R,8S)-10,10-dimethyl-8-({(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}carbamoyl)-7-azadispiro[3.0.4.1]dec-7-yl]-1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-L-valinamide

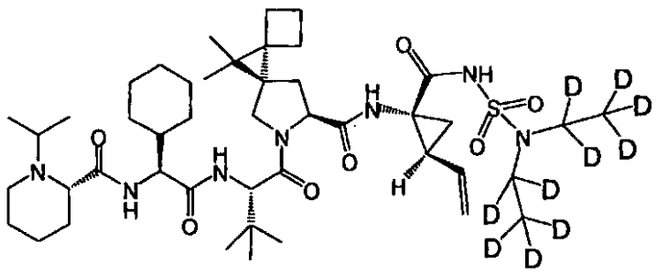
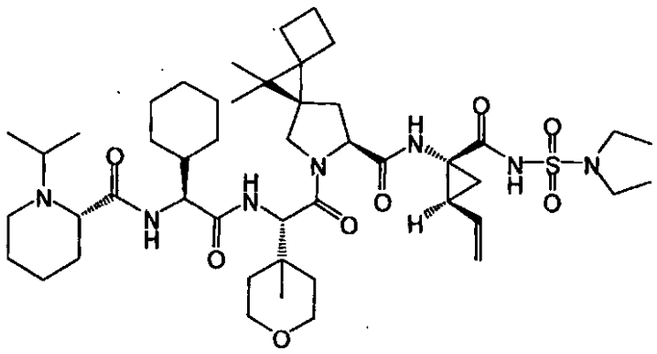
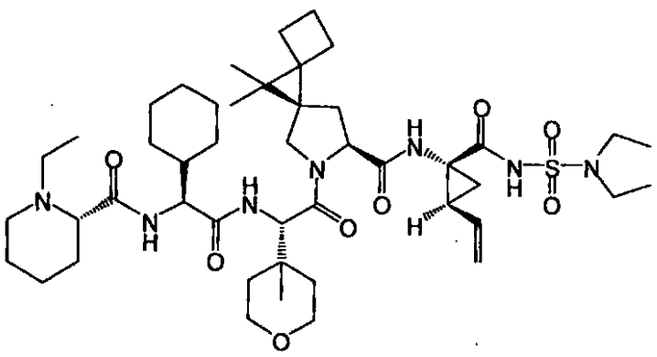
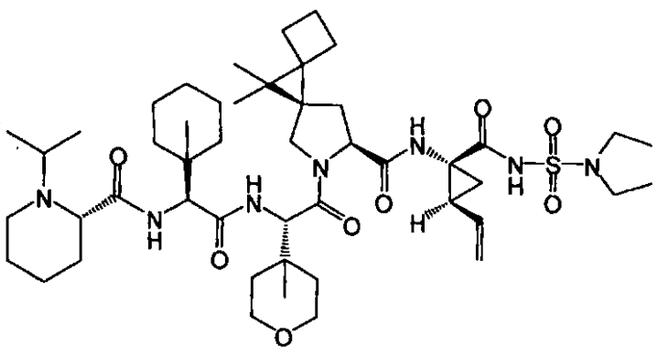
Cmpd. #	Structure	Name
127		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
128		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(N-{[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}-3-methyl-L-valyl)amino]-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
129		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
130		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3-methylbutanoyl]amino}-3-methylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

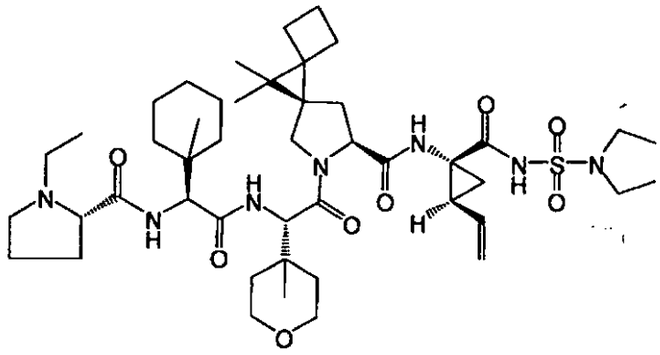
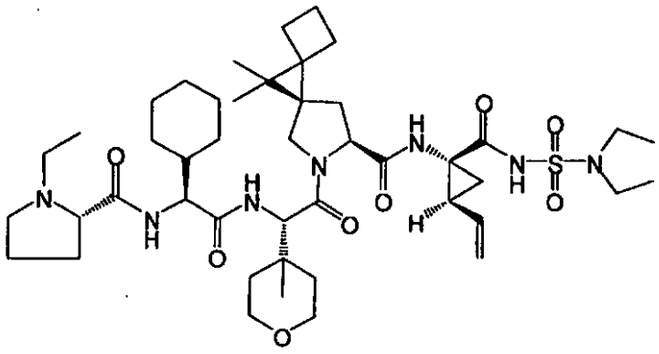
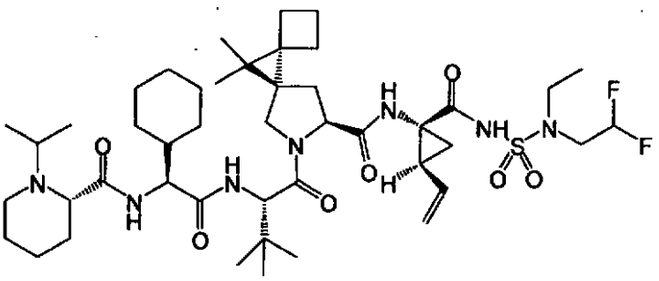
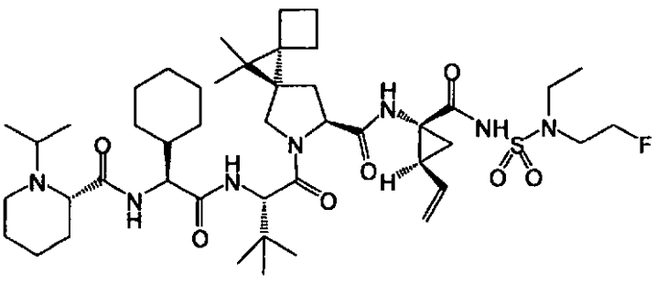
Cmpd. #	Structure	Name
131		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3-methylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
132		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3-methylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
133		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
134		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
135		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-

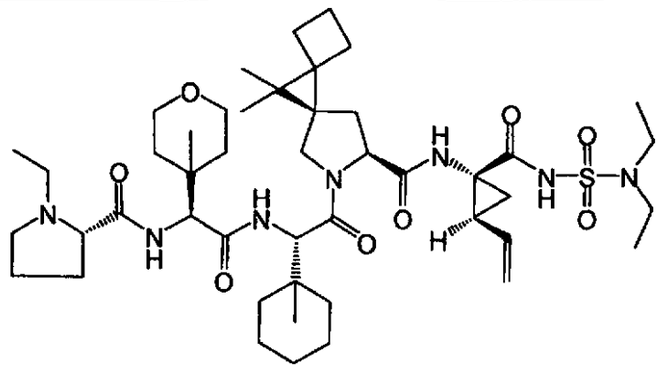
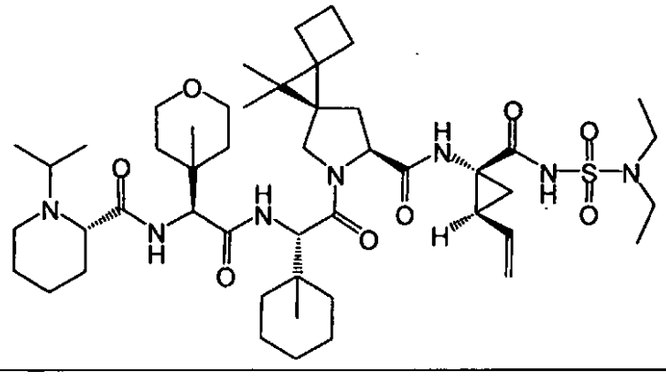
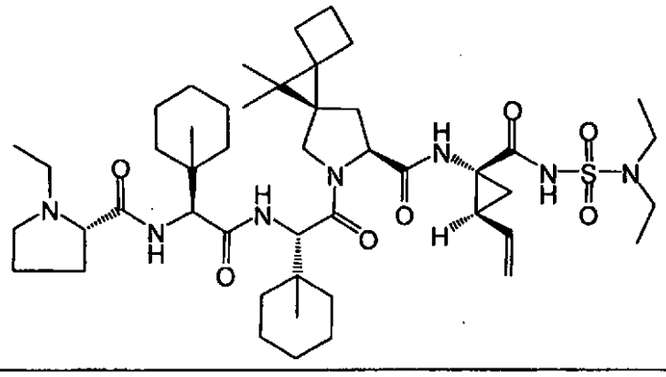
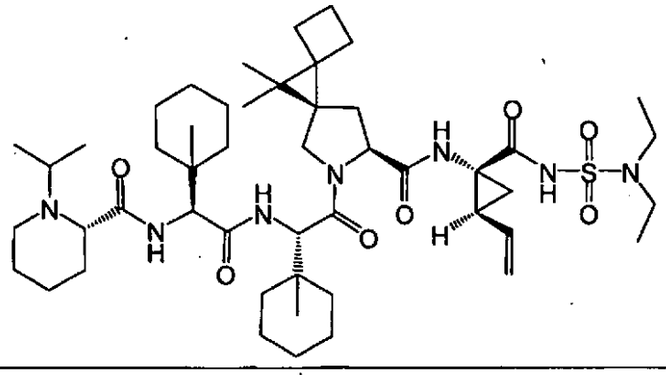
Cmpd. #	Structure	Name
		azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
136		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
137		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2R)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(propyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
138		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-d5-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide-d5
139		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-d5-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide-d5

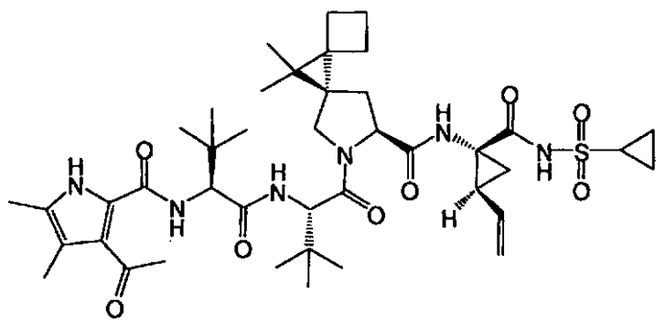
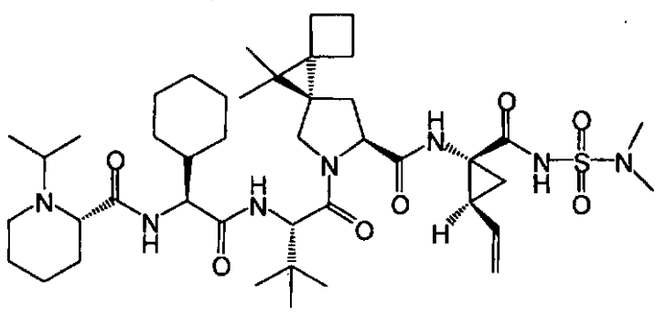
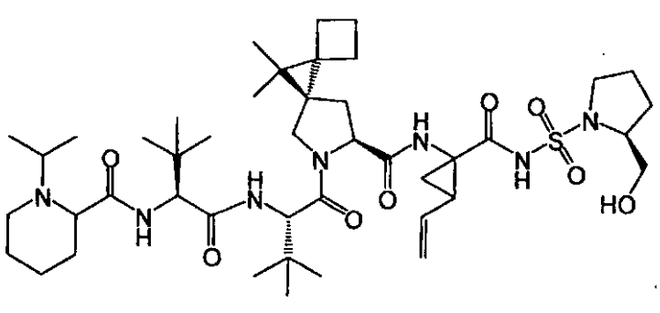
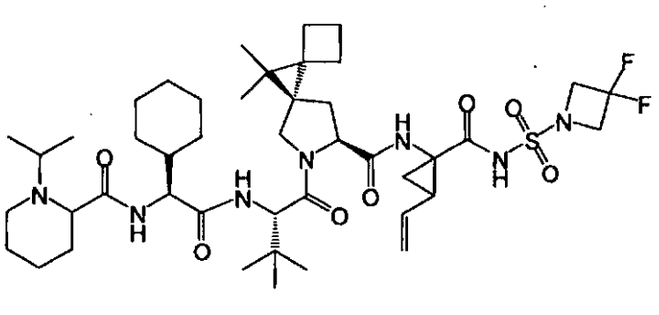
Cmpd. #	Structure	Name
140		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-d7-isopropylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide-d7
141		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-2-ethyl-1-({[isopropyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)cyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
142		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2R)-2-ethyl-1-({[methyl(propyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)cyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
143		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
144		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-3-ethyl-1,3-thiazolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-

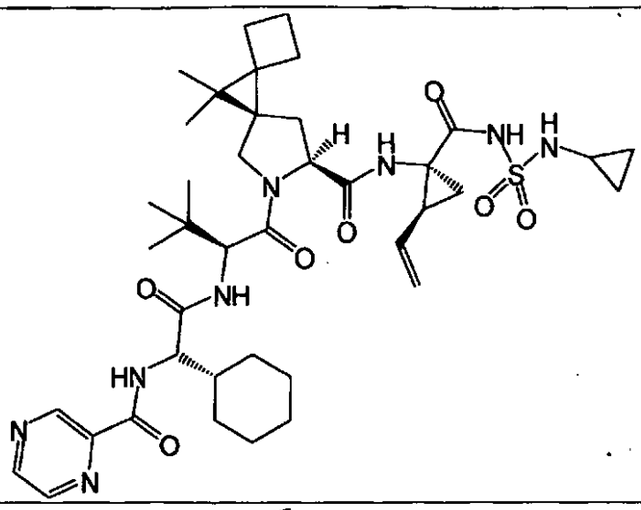
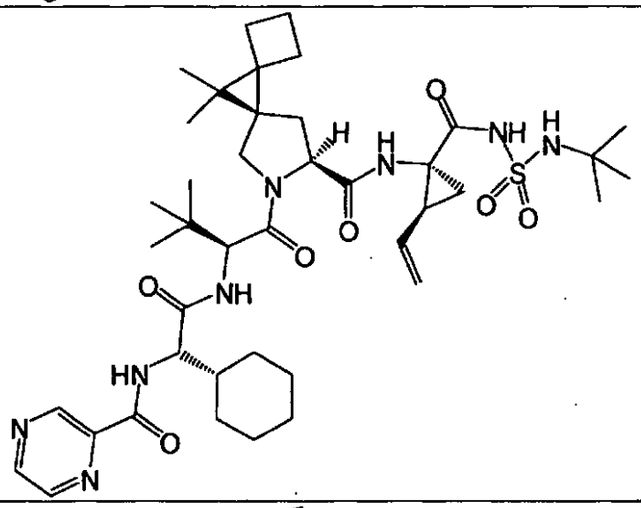
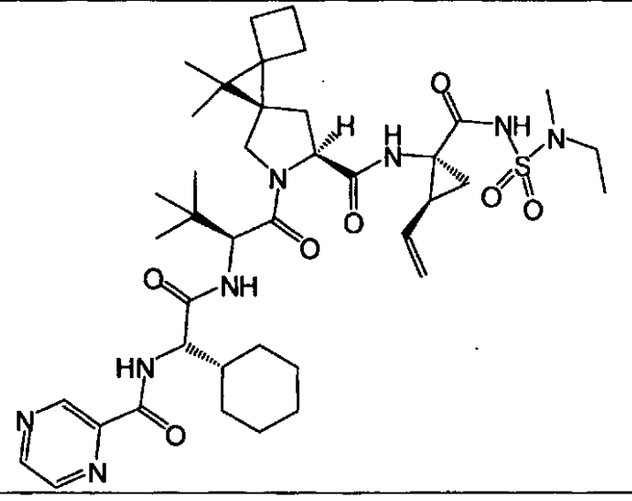
Cmpd. #	Structure	Name
		vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
145		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide-d7
146		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
147		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
148		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(d6-dimethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide-d6

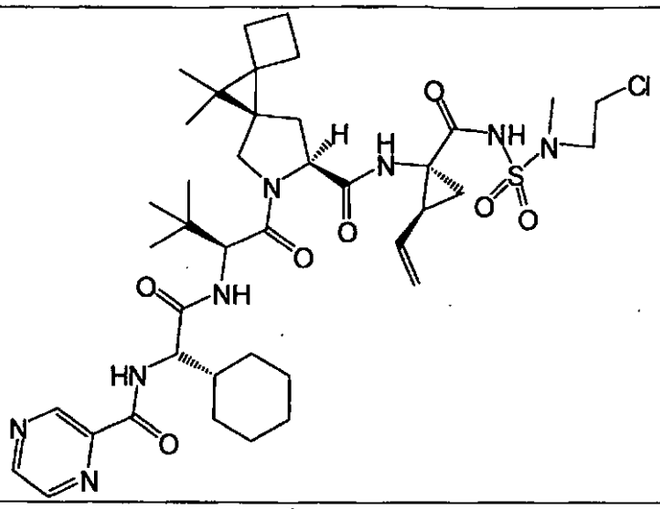
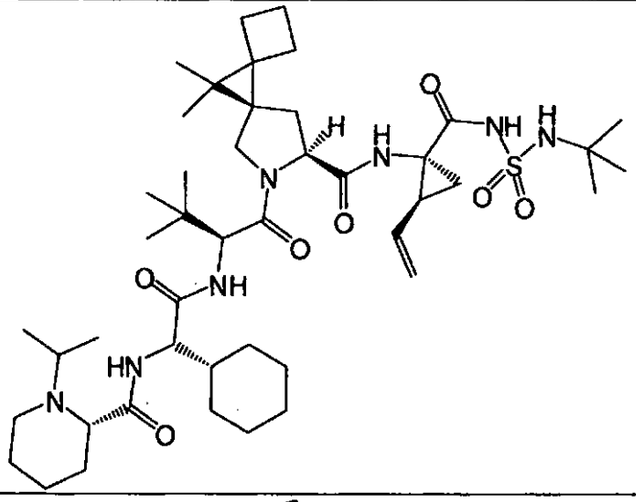
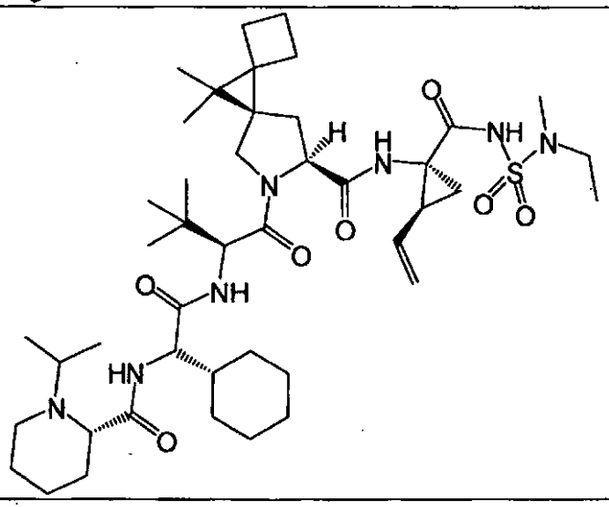
Cmpd. #	Structure	Name
149		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(d10-diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide-d10
150		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
151		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
152		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

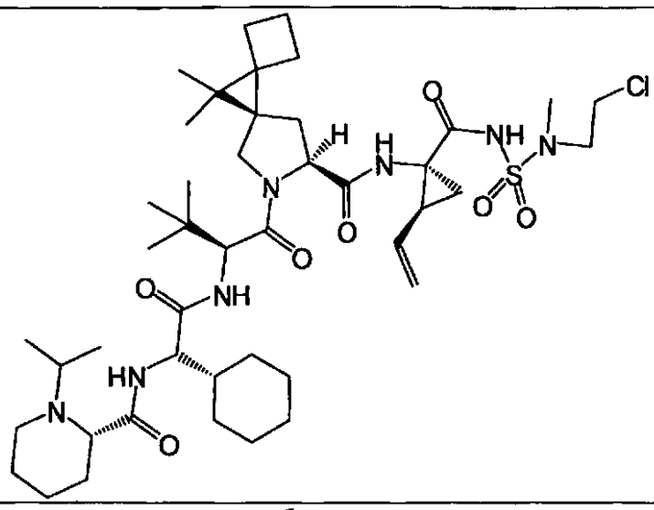
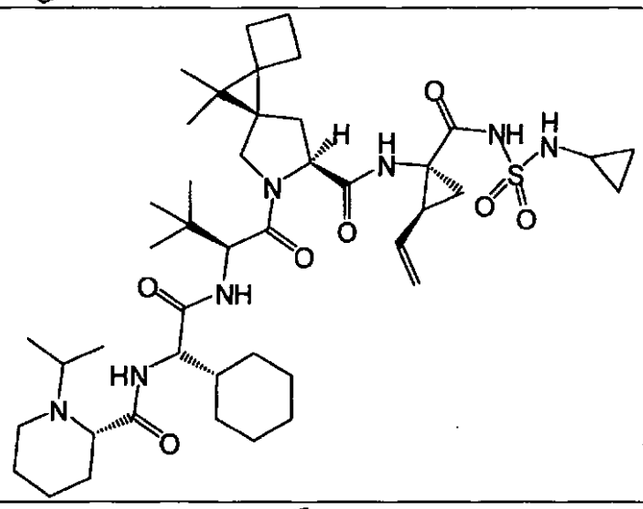
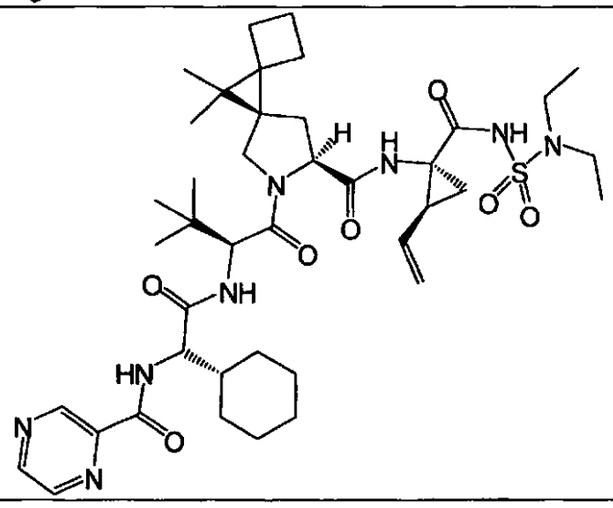
Cmpd. #	Structure	Name
153		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
154		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
155		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[(2,2-difluoroethyl)(ethyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
156		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(2-fluoroethyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

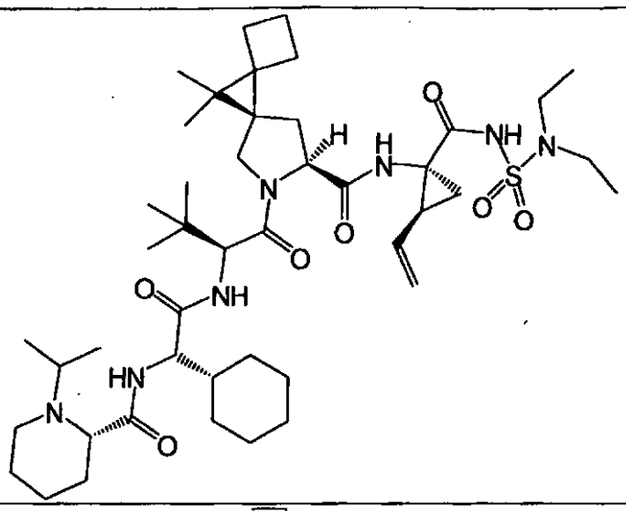
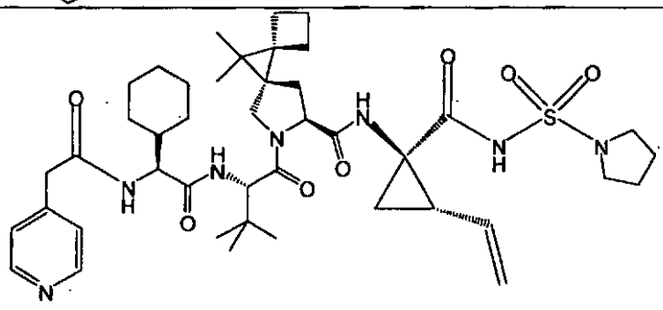
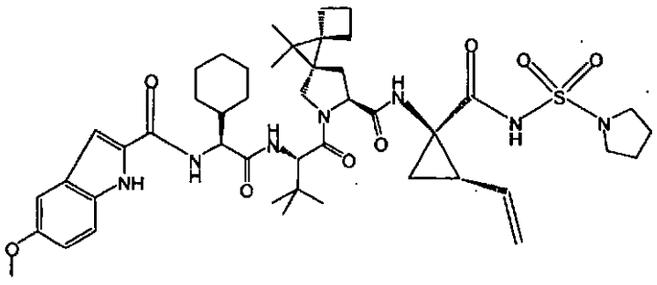
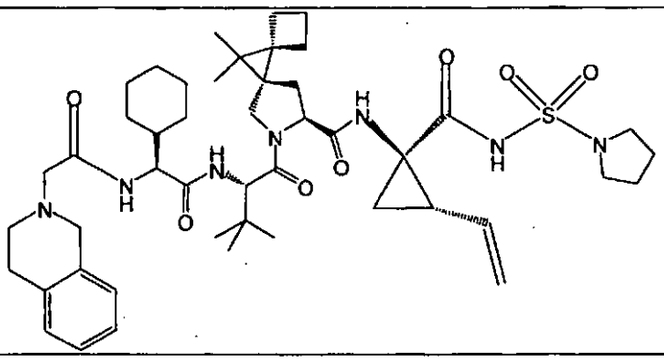
Cmpd. #	Structure	Name
157		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]amino}-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
158		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl]amino}-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
159		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
160		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]amino}-2-(1-methylcyclohexyl)acetyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

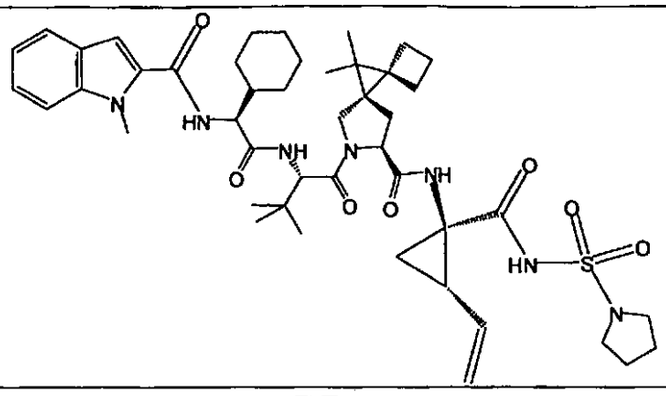
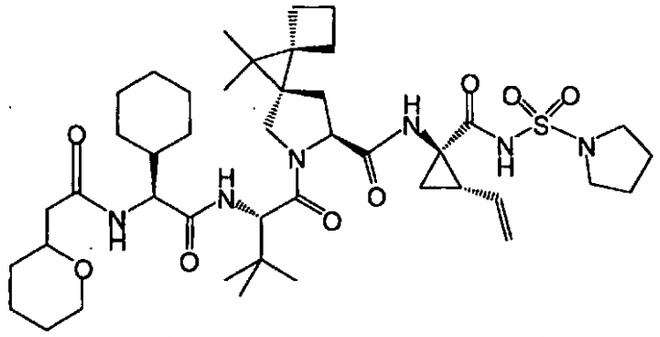
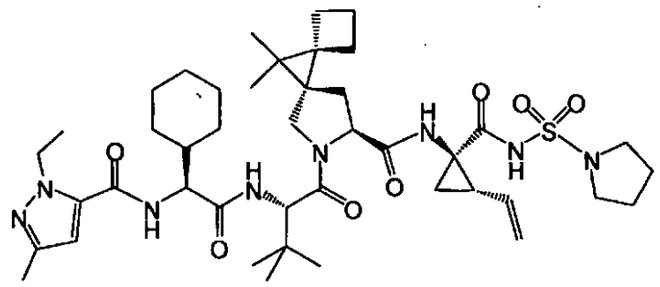
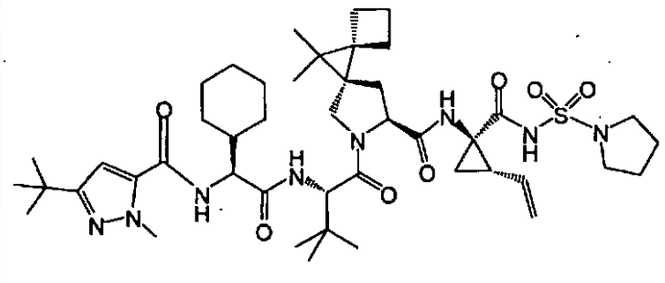
Cmpd. #	Structure	Name
161		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(3-acetyl-4,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
162		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-{[(1-isopropylpiperidin-2-yl)carbonyl]amino}acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(dimethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
163		(5R,8S)-N-[1-({[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-{(2S)-2-{[(2S)-2-{[(1-isopropylpiperidin-2-yl)carbonyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
164		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-{[(1-isopropylpiperidin-2-yl)carbonyl]amino}acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-(1-{[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl)-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

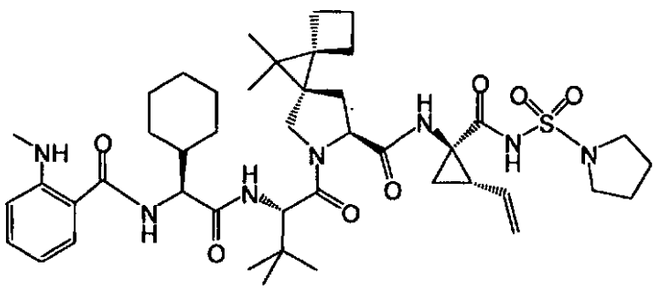
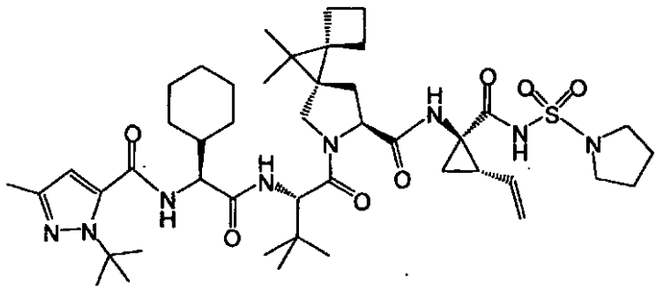
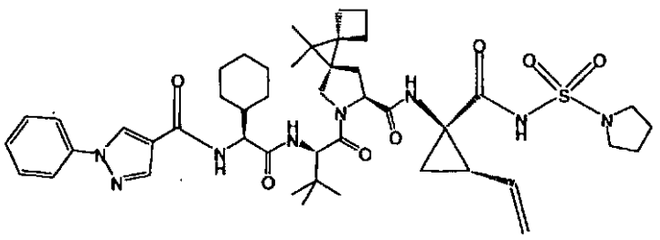
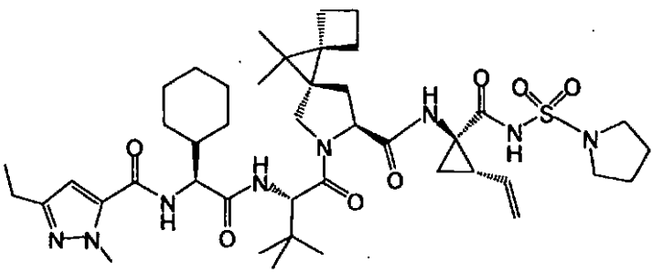
Cmpd. #	Structure	Name
165		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(cyclopropylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
166		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(tert-butylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
167		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

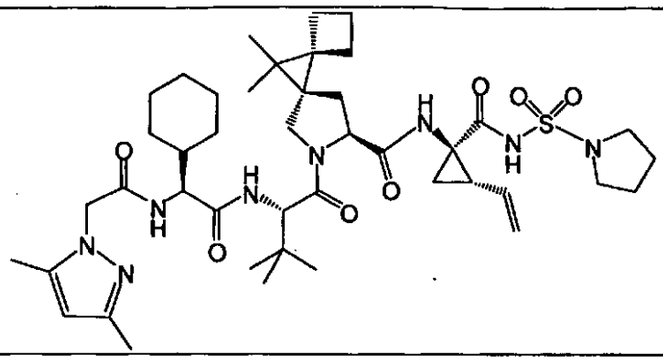
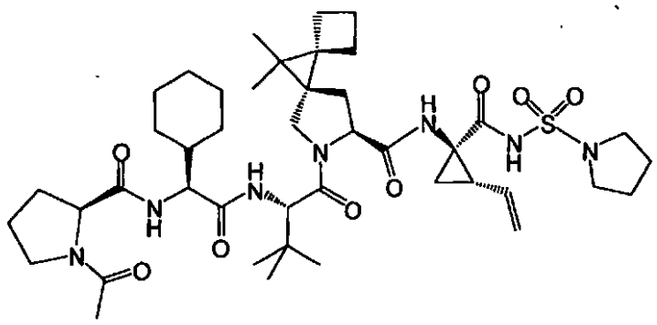
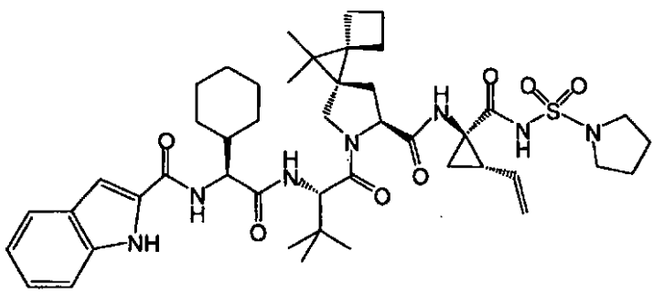
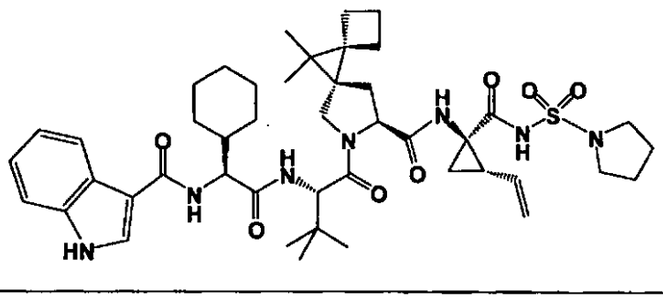
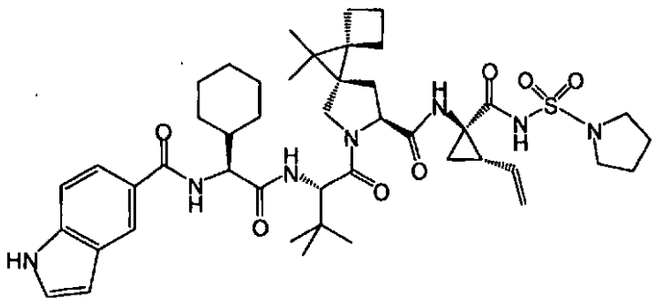
Cmpd. #	Structure	Name
168		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-({[(2-chloroethyl)(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
169		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(tert-butylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
170		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-({[ethyl(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

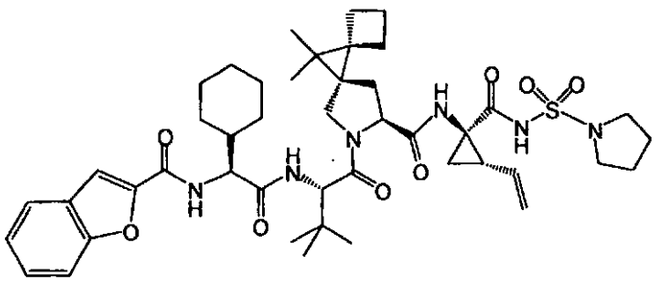
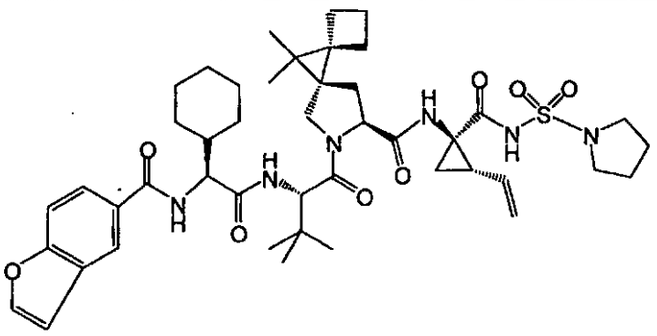
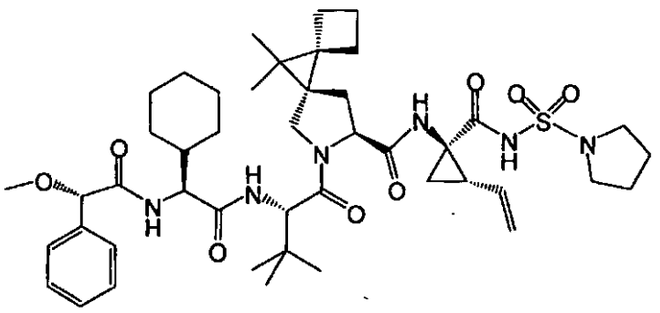
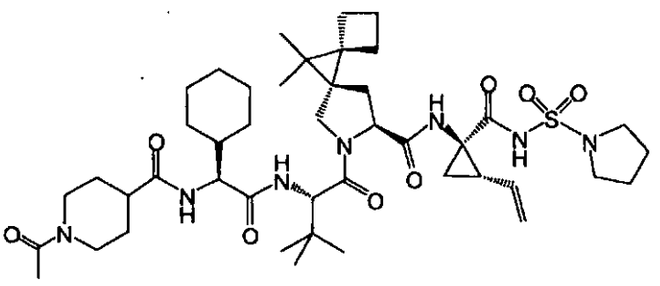
Cmpd. #	Structure	Name
171		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-({[(2-chloroethyl)(methyl)amino]sulfonyl}carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
172		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(cyclopropylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
173		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

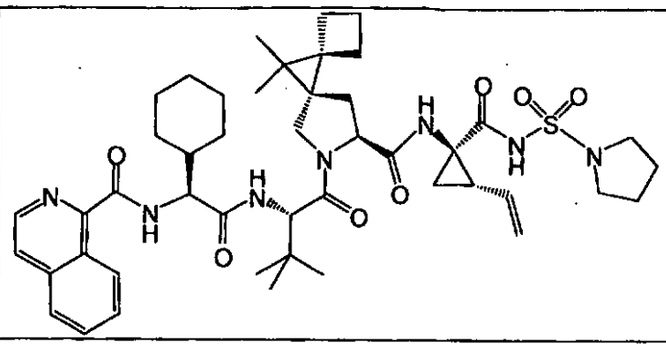
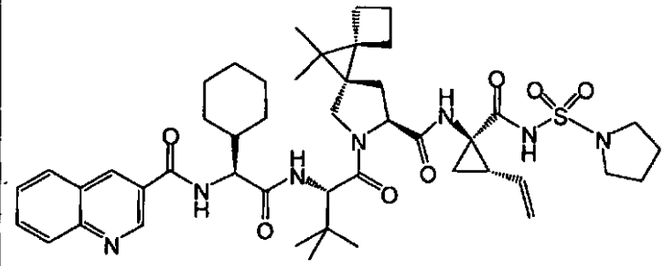
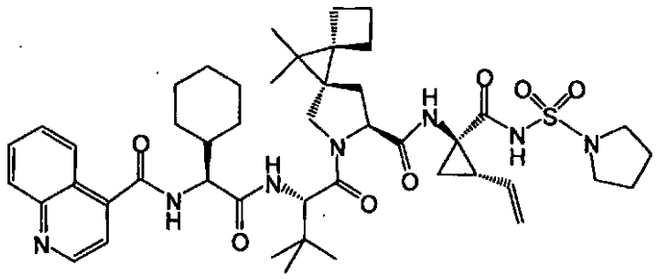
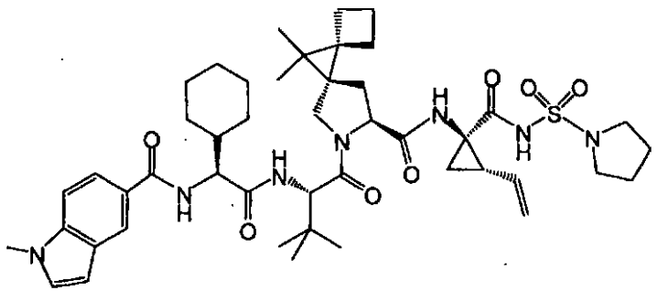
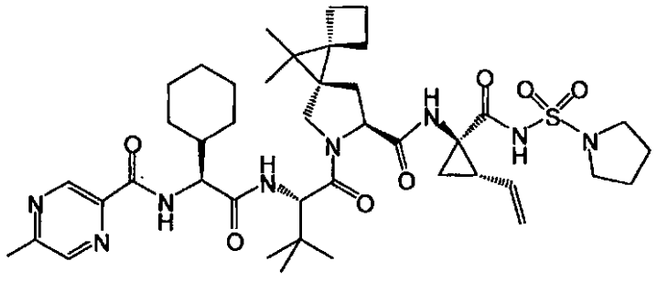
Cmpd. #	Structure	Name
174		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(1R,2S)-1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-vinylcyclopropyl]-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
175		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(pyridin-4-ylacetyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
176		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(5-methoxy-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
177		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylacetyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

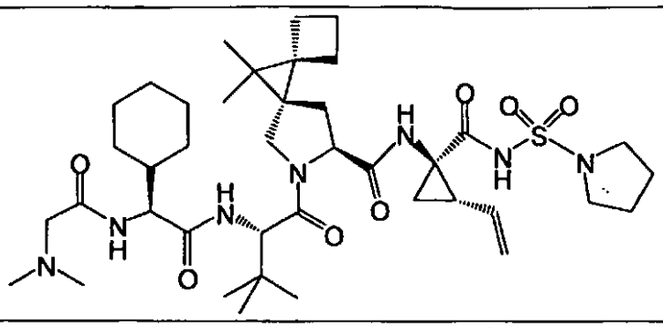
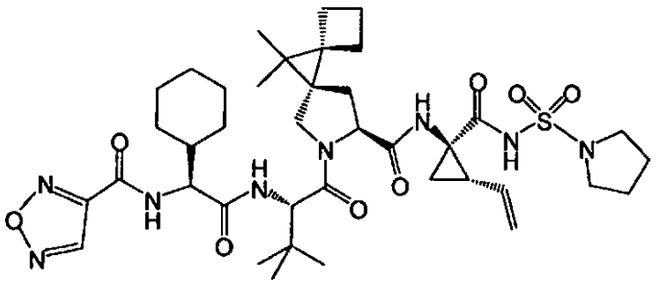
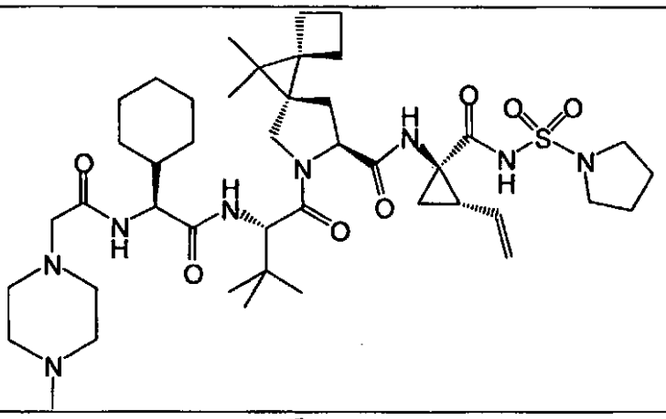
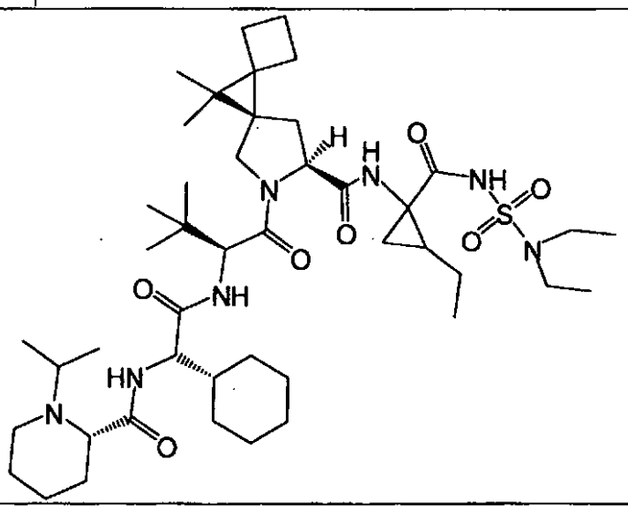
Cmpd. #	Structure	Name
178		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
179		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(tetrahydro-2H-pyran-2-ylacetyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
180		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
181		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[{[(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}(cyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

Cmpd. #	Structure	Name
182		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[2-(methylamino)benzoyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
183		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[{[(1-tert-butyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}(cyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
184		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
185		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(3-ethyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

Cmpd. #	Structure	Name
186		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)acetyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
187		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[({[(2S)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]carbonyl}amino)(cyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
188		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(1H-indol-2-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
189		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(1H-indol-3-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
190		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(1H-indol-5-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

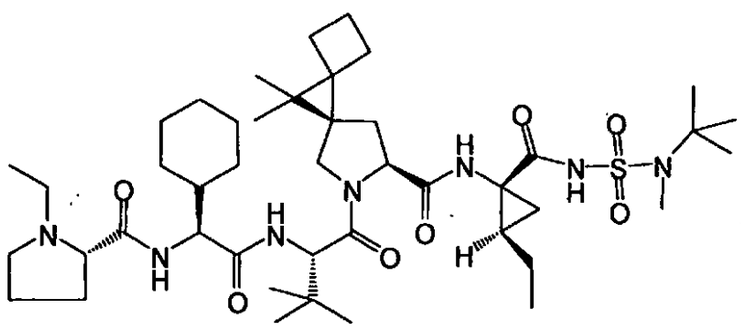
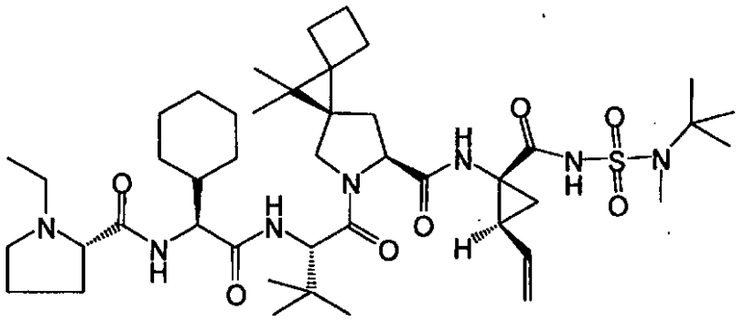
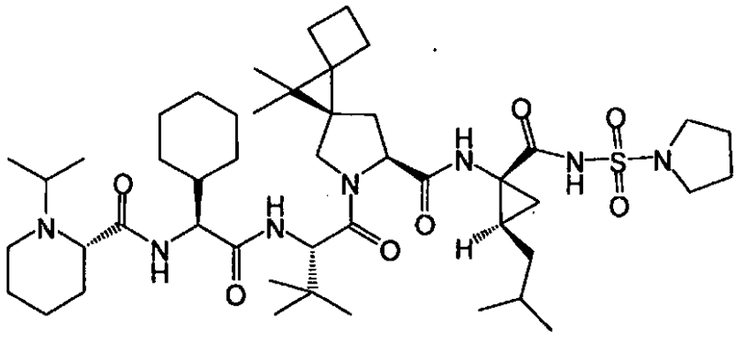
Cmpd. #	Structure	Name
191		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[(1-benzofuran-2-ylcarbonyl)amino](cyclohexyl)acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
192		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[(1-benzofuran-5-ylcarbonyl)amino](cyclohexyl)acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
193		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(2S)-2-methoxy-2-phenylacetyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
194		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[{[(1-acetylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino}(cyclohexyl)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

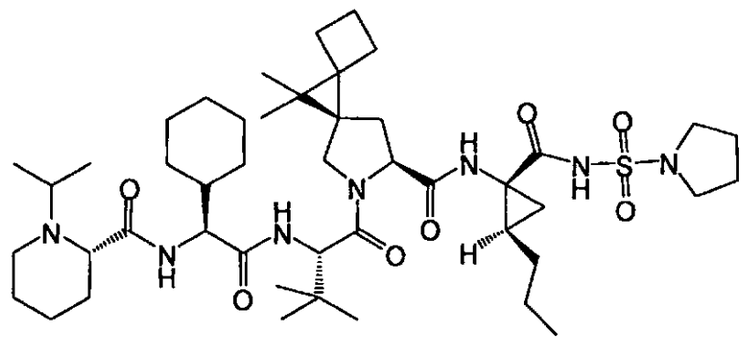
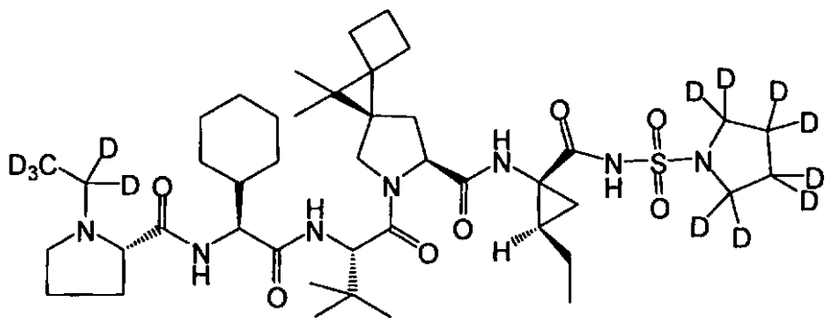
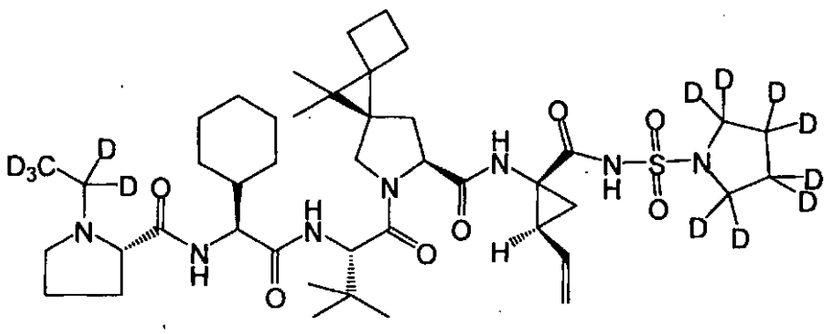
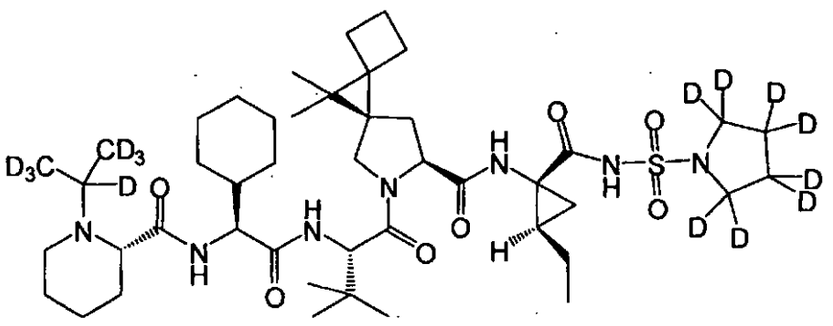
Cmpd. #	Structure	Name
195		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(isoquinolin-1-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
196		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(quinolin-3-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
197		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(quinolin-4-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
198		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(1-methyl-1H-indol-5-yl)carbonyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
199		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(5-methylpyrazin-2-yl)carbonyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

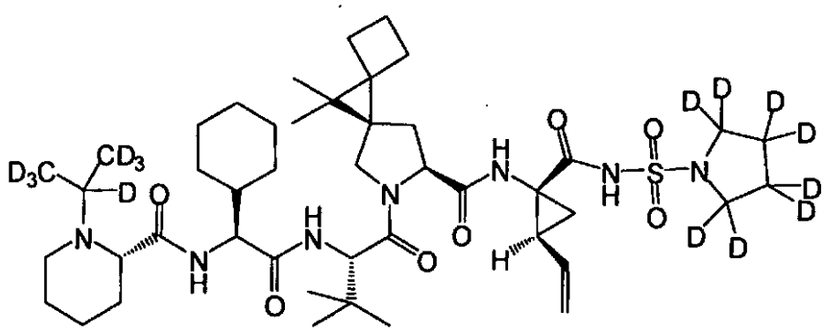
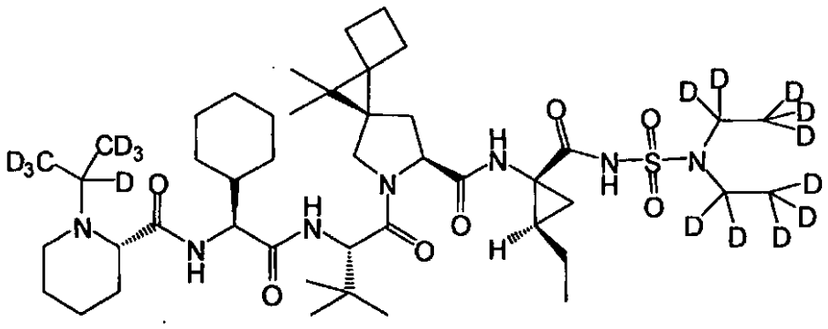
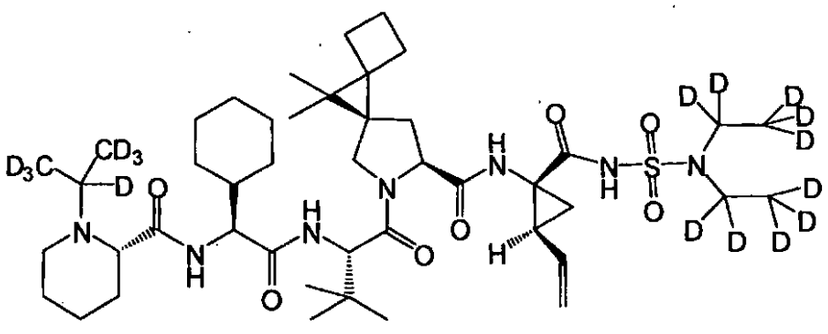
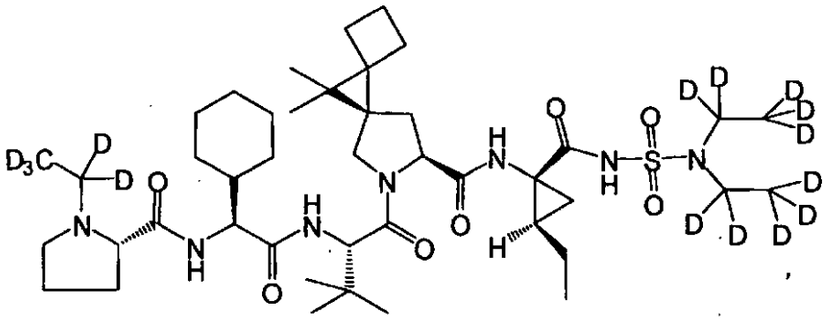
Cmpd. #	Structure	Name
200		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(dimethylamino)acetyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
201		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({cyclohexyl[(1,2,5-oxadiazol-3-ylcarbonyl)amino]acetyl}amino)-3,3-dimethylbutanoyl]-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
202		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(cyclohexyl{[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino}acetyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-10,10-dimethyl-N-{(1R,2S)-1-[(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)carbamoyl]-2-vinylcyclopropyl}-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide
203		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-cyclohexyl-2-({[(2S)-1-isopropylpiperidin-2-yl]carbonyl}amino)acetyl]amino}-3,3-dimethylbutanoyl]-N-(1-{[(diethylamino)sulfonyl]carbamoyl}-2-ethylcyclopropyl)-10,10-dimethyl-7-azadispiro[3.0.4.1]decane-8-carboxamide

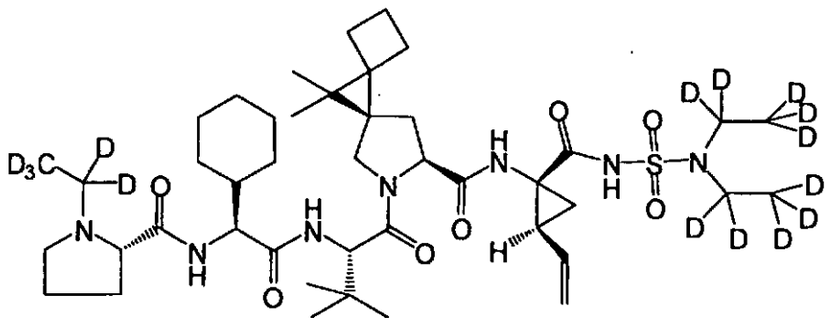
The compounds listed in Table B are also embodiments of the invention.

TABLE B

Structure	Compound No.
	204
	205
	206

	207
	208
	209
	210

	211
	212
	213
	214

	215

BIOLOGICAL ACTIVITY

Example 20: HCV NS3-4A protease assay

The inhibitory activity of certain compounds of Table A against HCV NS3-4A serine protease is determined in a homogenous assay using the full-length NS3-4A protein (genotype 1a, strain HCV-1) and a commercially available internally-quenched fluorogenic peptide substrate as described by Taliani, M., et al. 1996 Anal. Biochem. 240:60-67, which is incorporated by reference in its entirety.

Example 21: Luciferase-based HCV replicon assay

The antiviral activity and cytotoxicity of certain compounds of Table A is determined using a subgenomic genotype 1b HCV replicon cell line (Huh-Luc/neo-ET) containing a luciferase reporter gene, the expression of which is under the control of HCV RNA replication and translation. Briefly, 5,000 replicon cells are seeded in each well of 96-well tissue culture plates and are allowed to attach in complete culture media without G418 overnight. On the next day, the culture media are replaced with media containing a serially diluted compound of Table A in the presence of 10% FBS and 0.5% DMSO. After a 48-h treatment with the compound of Table A, the remaining luciferase activities in the cells are determined using BriteLite reagent (Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts) with a LMaxII plate reader (Molecular Probe, Invitrogen). Each data point represents the average of four replicates in cell culture. IC_{50} is the concentration of the at which the luciferase activity in the replicon cells is reduced by 50%. The cytotoxicity of the compound of Table A is evaluated using an MTS-based cell viability assay.

Compounds in Table A *supra* have been tested in the protease assay of Example 20. The IC_{50} values for each compound are provided in Table C. Compounds of Table A *supra* may have also been tested in the replicon assay of Example 21 and exhibit an IC_{50} of less than about 100 nM or less. **Table C**

Compound Number	Protease assay Ex. 12 IC50 (μM)	LC-Method	Retention time	MS-method	Mass observed	Ion
1	0.4	I3	3.73	I3	664.3	M+H
2	0.75	I3	3.75	I3	777.4	M+H
3	0.006	B	3.57	J	830.5	M+H
4	0.035	I3	2.92	I3	816.5	M+H
5	6.65	I3	3.65	I3	791.3	M-H
6	0.045	I	2.86	I	846.4	M+H
7	0.45	I	2.76	I	832.5	M+H
8	0.3	I	2.84	I	850.5	M+H
9	0.1	I	3.61	I	745.5	M+H
10	0.065	B	3.59	J	816.4	M+H
11	0.02	B	3.59	J	817.5	M+H
12	0.04	B	3.54	J	802.5	M+H
13	0.003	D	2.13	E	856.5	M+H
14	0.003	B	3.65	J	842.5	M+H
15	0.002	B	3.65	J	842.5	M+H
16	0.0023	B	3.62	J	842.5	M+H
17	0.0025	B	3.63	J	828.4	M+H
18	0.01	B	3.63	J	828.4	M+H
19	0.055	B	3.6	J	828.5	M+H
20	0.07	B	3.52	J	834.5	M+H
21	0.035	B	3.52	J	816.4	M+H
22	0.095	B	3.46	J	802.4	M+H
23	0.4	B	3.49	J	802.4	M+H
24	0.065	B	3.56	J	830.5	M+H
25	0.008	B	3.64	J	856.5	M+H
26	0.015	B	3.62	J	860.5	M+H
27	0.01	B	3.62	J	842.3	M+H
28	0.002	B	3.7	J	868.5	M+H
29	0.04	B	3.11	J	826.3	M+H
30	0.062	B	3.61	J	832.5	M+H
31	0.008	B	3.65	J	856.6	M+H
32	0.001	B	3.74	J	880.5	M+H
33	0.0035	B	3.65	J	872.5	M+H
34	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
35	0.003	B	3.83	G	882.4	M+H
36	0.0035	A3	5.11	E	842.3	M+H
37	0.0033	A3	5.15	E	842.3	M+H
38	0.0035	A3	5.07	E	828.3	M+H
39	0.0025	A3	5.07	E	828.3	M+H
40	0.006	A3	5.16	E	842.3	M+H
41	0.0009	A3	4.82	E	884.18	M+
42	0.04	A3	5.854	E	837.04	M+
43	0.06	A3	5.549	E	811	M+
44	0.015	A3	4.6	E	858.14	M-
45	0.001	A3	5.113	J	874.16	M+H
46	0.002	A3	5.086	J	874.16	M+H
47	0.0048	B	3.65	J	856.5	M+H
48	0.0009	B	3.54	J	828.5	M+H
49	0.0033	A3	5.536	E	870.2	M+
50	0.0038	A3	5.402	E	870.2	M+

51	1.15	B	3.61; 3.67	J	754.5	M+H
52	0.0025	A3	5.501	E	892.2	M+
53	0.0017	A3	5.257	E	856.17	M+
54	0.0025	A3	5.258	E	900.22	M+
55	0.0014	B	3.61	E	846.4	M+H
56	0.008	A3	5.078	E	874.18	M+
57	0.0065	A3	5.247	E	856.17	M+
58	0.0035	D	2.104	E	842.5	M+H
59	0.0035	D	2.088	E	828.4	M+H
60	1.25	D	2.535	E	756.5	M+H
61	0.75	D	2.734	E	727.5	M+H
62	0.001	B	3.7	E	844.5	M+H
63	0.0012	B	3.66	E	830.5	M+H
64	0.002	B	3.83	E	884.5	M+H
65	0.0045	B	3.7	E	858.5	M+H
66	0.0055	B	3.8	E	868.3	M+H
67	0.02	A3	4.817	E	858.14	M+
68	0.95	A3	5.987	E	752.96	M+
69	0.05	B	4.73	J	851.5	M+H
70	0.035	B	3.56	J	851.5	M+H
71	0.04	A3	6.279	M	910.1	M+H
72	0.07	A3	4.937	M	892.11	M+H
73	0.015	A3	4.692	M	874.12	M+H
74	0.065	A3	4.84	E	906.13	M+H
75	0.03	A3	4.731	E	888.14	M+H
76	0.08	A3	5.972	E	918.13	M+H
77	0.0009	B	3.72	E	844.3	M+H
78	0.65	A3	5.11/5.26	E	688.88	M+
79	0.0025	B	4.422	H	842.5	M-H
80	0.002	B	4.503	H	868.5	M-H
81	0.004	B	4.378	H	828.4	M-H
82	0.0025	B	3.91	J	828.5	M+H
83	0.002	A3	5.25	E	880.14	M+H
84	0.006	B	4.017	H	884.5	M-H
85	0.0045	B	4.013	H	870.4	M-H
86	0.0045	B	4.252	H	844.5	M-H
87	0.007	D	2.267	E	844.5	M+H
88	0.5	A3	5.545	E	724.91	M+
89	0.03	A3	5.747	E	878.12	M+
90	0.0065	A3	5.319	E	858.18	M+
91	0.005	B	3.61	J	830.5	M+H
92	0.003	B	3.61	J	844.5	M+H
93	0.002	B	3.57	J	816.4	M+H
94	0.0015	B	3.61	J	830.5	M+H
95	0.005	D	2.41	E	842.5	M+H
96	0.007	B	3.664	H	856.5	M-H
97	0.01	B	3.484	H	814.3	M-H
98	0.007	D	2.26	E	830.5	M+H
99	0.02	D	2.093	E	830.5	M+H
100	0.01	B	3.813	H	830.5	M-H
101	0.0025	B	3.72	J	816.4	M+H
102	0.008	B	3.651	H	820.3	M-H
103	0.02	B	3.81	H	834.4	M-H

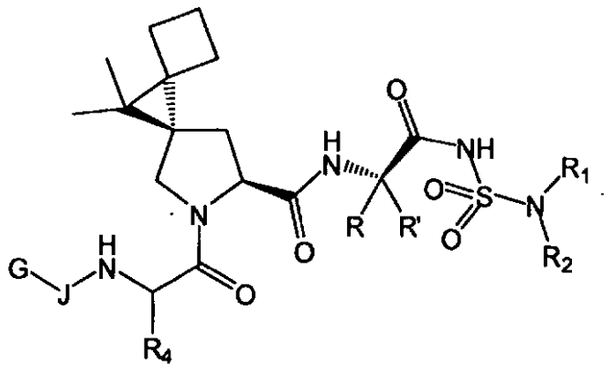
104	0.015	B	3.738	H	848.3	M-H
105	0.045	A3	5.385	E	892.15	M+
106	0.01	B	3.84	B	872.5	M+H
107	0.009	B	3.76	E	844.5	M+H
108	0.006	B	3.69	E	858.4	M+H
109	0.0025	B	3.66	E	830.3	M+H
110	0.008	B	3.8	E	872.5	M+H
111	0.008	B	3.74	E	844.5	M+H
112	0.0014	B	3.72	J	858.5	M+H
113	0.0035	B	3.77	J	870.5	M+H
114	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
115	0.0045	B	3.7	J	870.5	M+H
116	0.0045	B	3.67	J	844.5	M+H
117	0.0055	B	3.76	J	846.5	M+H
118	0.0045	B	3.66	J	830.5	M+H
119	0.0065	B	3.68	E	858.5	M+H
120	0.01	B	3.75	E	872.5	M+H
121	0.007	B	3.72	J	860.5	M+H
122	0.0014	D	2.07	E	818.5	M+H
123	0.008	B	3.69	E	858.5	M+H
124	0.0015	A3	4.892	E	898.21	M-H
125	< 0.0003	A3	4.761	E	870.15	M+
126	0.006	A3	4.58	E	844.12	M-H
127	0.004	A3	4.327	E	900.18	M-H
128	0.0014	A3	4.742	E	872.17	M-H
129	0.006	A3	4.161	E	872.13	M-H
130	0.008	D	2.002	E	804.4	M+H
131	0.0055	D	2.053	E	818.5	M+H
132	0.0028			E	844.5	M+H
133	0.003	A3	5.574	E	872.21	M+
134	0.005	A3	5.427	E	844.16	M+
135	0.0045	A3	5.401	E	870.2	M+
136	0.007	A3	5.27	E	842.14	M+
137	0.0035	B	3.83	E	872.5	M+H
138	0.003	A3	5.552	E	833.15	M+
139	0.0035	A3	5.589	E	847.17	M+H
140	0.0025	A3	5.592	E	849.19	M+H
141	0.008	B	3.62	E	860.7	M+H
142	0.01	B	3.64	E	860.7	M+H
143	0.003	A3	5.33	E	892.15	M+
144	0.009	A3	5.24/5.33	E	846.15	M+
145	0.0059	A3	5.688	E	863.21	M+H
146	0.003	A3	4.944	E	884.18	M+
147	0.0015	A3	5.115	E	912.23	M+
148	0.0008	A3	5.447	E	836.17	M+H
149	0.0015	A3	5.783	E	868.25	M+H
150	0.0024	A3	5.541	E	900.22	M+H
151	0.002	A3	5.446	E	886.19	M+H
152	0.0011	A3	5.624	E	914.25	M+H
153	0.0018	A3	5.496	E	886.19	M+H
154	0.0028	A3	5.365	E	872.17	M+H
155	0.0044	A3	5.394	E	894.17	M-H
156	0.0013	A3	5.246	E	876.18	M-H

157	0.001	A3	5.217	E	886.19	M-H
158	0.022	A3	5.331	E	914.25	M+
159	0.011	A3	5.839	E	884.22	M-H
160	0.003	A3	5.923	E	912.28	M-H
161	0.065	A5	1.63	A5	840.5	M+H
162	0.0009	A4	1.48	A4	830.8	M+H
163	1.5	A4	1.27	A4	861.6	M+H
164	0.008	A6	14.96	A6	879.6	M+H
165	0.0062	A5	1.49	A5	795.4	M+H
166	0.01	A5	1.55	A5	812.8	M+H
167	0.0006	A5	1.51	A5	798.7	M+H
168	0.03	A5	1.51	A5	832.8	M+H
169	0.0015	A5	1.67	A5	860	M+H
170	0.0005	A5	1.66	A5	845	M+H
171	0.001	A5	1.48	A5	879	M+H
172	0.0025	A5	1.42	A5	842.9	M+H
173	0.003	A5	1.55	A5	812.7	M+H
174	0.0006	A4	1.61	A4	858.6	M+H
175	0.01	A6	6.76	A6	822.46	M+H
176	0.025	A6	7.68	A6	876.47	M+H
177	0.025	A6	8.22	A6	876.5	M+H
178	0.08	A6	8.14	A6	860.48	M+H
179	0.025	A6	7.62	A6	829.49	M+H
180	0.03	A6	7.56	A6	839.48	M+H
181	0.09	A6	8.13	A6	867.52	M+H
182	0.07	A6	8.09	A6	836.47	M+H
183	0.095	A6	7.93	A6	867.52	M+H
184	0.035	A6	7.68	A6	873.47	M+H
185	0.04	A6	7.63	A6	839.49	M+H
186	0.065	A6	7.36	A6	839.49	M+H
187	0.025	A6	6.68	A6	842.48	M+H
188	0.02	A6	7.79	A6	846.46	M+H
189	0.025	A6	7.35	A6	846.46	M+H
190	0.02	A6	7.31	A6	846.46	M+H
191	0.055	A6	8.08	A6	847.44	M+H
192	0.025	A6	7.75	A6	847.44	M+H
193	0.025	A6	7.91	A6	851.47	M+H
194	0.01	A6	6.66	A6	856.5	M+H
195	0.075	A6	8.29	A6	858.46	M+H
196	0.02	A6	7.51	A6	858.46	M+H
197	0.04	A6	7.35	A6	858.46	M+H
198	0.04	A6	7.65	A6	860.47	M+H
199	0.014	A6	7.62	A6	823.45	M+H
200	0.008	A6	7.02	A6	788.48	M+H
201	0.035	A6	6.78	A6	799.42	M+H
202	0.02	A6	5.89	A6	843.52	M+H
203	0.008	A6	13.62	A6	860.2	M+H

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

What is claimed is:

1. A compound according to the Formula (I)



(I)

and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

wherein

R is C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl or C_3-C_7cycloalkylC_0-C_4alkyl;

R' is hydrogen or C_1-C_6alkyl; or

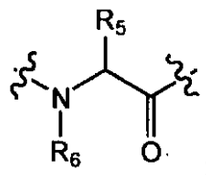
R and R', together with the carbon atom to which they are attached, form a three to seven member carbocycle which is saturated or partially unsaturated, which carbocycle is substituted with 0, 1, 2, or 3 residues independently selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_1-C_4alkylidenyl, and C_3-C_7cycloalkylC_0-C_4alkyl;

R_1 and R_2 are independently hydrogen or are independently selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy and C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkyl, each of which is substituted with 0, 1, or 2 residues selected from halogen and C_1-C_4alkyl; or

R_1 and R_2, taken in combination with the N to which they are attached, form a saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional ring heteroatoms independently selected from N, O, or S and which heterocyclic ring has from 4 to 7 total ring atoms, said heterocycle having 0, 1, 2, or 3 substituents which are independently selected from C_1-C_4alkyl, halo C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, hydroxyl, C_1-C_4alkoxy, haloC_1-C_4alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-4}alkylamino, aminoC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkanoylaminoC_1-C_4alkyl;

R_4 is C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, or saturated 5 or 6 membered heterocyclic ring having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, each of which is substituted with 0-2 C_1-C_4 alkyl groups;

J is a bond or a divalent residue of the formula:



;

R_5 is C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, or saturated 5 or 6 membered heterocyclic ring having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, each of which is substituted with 0-2 C_1-C_4 alkyl groups;

R_6 is hydrogen or C_1-C_4alkyl;

G is a group of the formula –E-R_7;

E is a bond, CH_2, C(O), $S(O)_2$, $C(R_9)_2C(O)$, or $C(O)C(R_9)_2$,

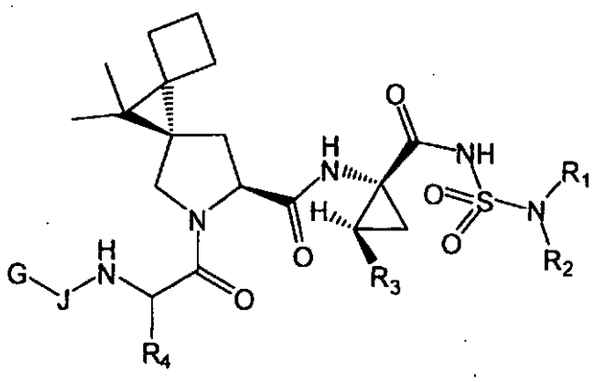
R_7 is selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, haloC_1-C_6alkyl, C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkyl, C_1-C_6alkoxy, haloC_1-C_6alkoxy, C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkoxy, mono- and di-C_1-C_6alkylamino, $-S(O)_2R_{10}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$, monocyclic or bicyclic heterocycle, and monocyclic or bicyclic aryl, wherein each residue is unsubstituted or substituted with 1, 2, or 3 R_8 groups each of which R_8 residues is independently selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, and C_1-C_6alkanoyl; or

R_6 and R_7, taken in combination with the N atom to which they are attached, forms a 4 to 7 membered heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional ring heteroatoms selected from N, O or S and which ring is substituted by 0, 1, 2 or 3 substituents which are independently selected from the group consisting of oxo, C_1-C_4alkyl, halo C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, hydroxyl, C_1-C_4alkoxy, haloC_1-C_4alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-4}alkylamino, aminoC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkanoylaminoC_1-C_4alkyl;

R_9 is independently selected at each occurrence from hydrogen and C_1-C_4alkyl;

R_{10} is C_1-C_6alkyl, amino or mono- and di-C_1-C_6alkylamino; and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates thereof.

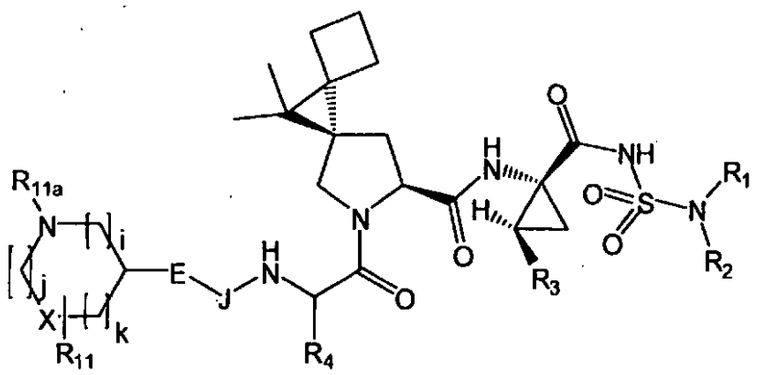
2. The compound of claim 1 of Formula (II):



(II)

wherein R_3 is C_1-C_6alkyl or C_2-C_6alkenyl.

3. The compound of claim 1 or claim 2 of Formula (III):



(III)

and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

wherein

X is absent or selected from NR^{11a} or oxygen;

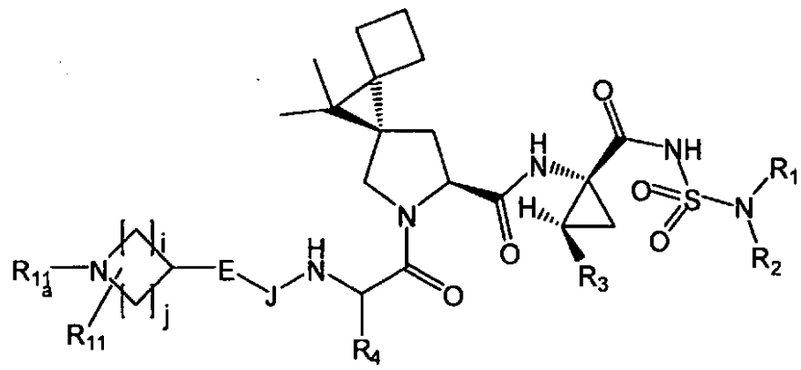
i and k are independently selected integers selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;

j is an integer selected from the group consisting of 1, 2, 3 and 4, wherein the sum of i + j + k is less than or equal to 5 and greater than or equal to 2 when X is absent and the sum of i + j + k is less than or equal to 4 and greater than or equal to 1 when X is oxygen;

R^{11} represents zero to three residues each independently selected at each occurrence from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, mono-and di-C_{1-4}alkylamino, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl; and

R^{11a} is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl.

4. The compound of claim 1, 2, or 3 of Formula (IV):



(IV)

and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

wherein

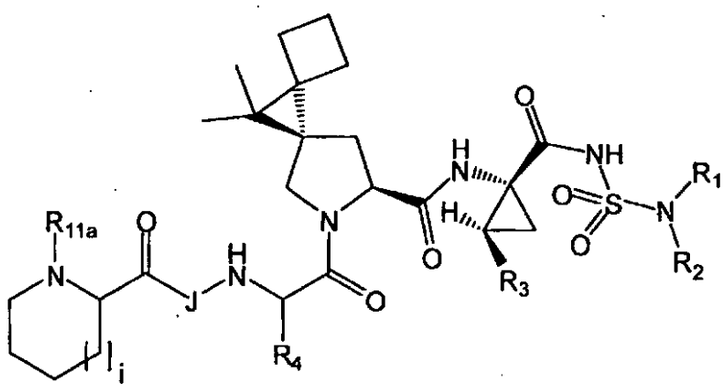
i is an integer selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;

j is an integer selected from the group consisting of 1, 2, 3 and 4, wherein the sum of i + j is less than or equal to 5 and greater than or equal to 2;

R^{11} represents zero to three residues each independently selected at each occurrence from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4}alkoxy, mono-and di-C_{1-4}alkylamino, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl; and

R^{11a} is independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl.

5. The compound of any one of claims 1 to 4 of the Formula (V):



(V)

and pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof;

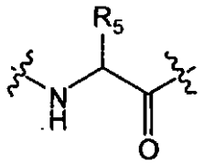
wherein

i is 0 or 1; and

R^{11a} is hydrogen or C_{1-4}alkyl.

6. The compound of any one of claims 1 to 5, wherein

J is a divalent residue of the formula:



wherein R_5 is C_1-C_6alkyl, C_4-C_7cycloalkyl, or saturated 5 or 6 membered heterocyclic ring having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from N, O or S, each of which is substituted with 0-2 C_1-C_4 alkyl groups.

7. The compound of any one of claims 1 to 6, wherein R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of *tert*-butyl, cyclohexyl, 1-methyl-cyclohexyl, tetrahydropyran-4-yl and 1-methyl-tetrahydropyran-4-yl.

8. The compound of any one of claims 1 to 7, wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6alkyl, and C_3-C_7cycloalkylC_0-C_2alkyl, or

R_1 and R_2, taken in combination with the N to which they are attached, form a saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having 0, 1, or 2 additional ring heteroatoms independently selected from N, O, or S and which heterocyclic ring has from 4 to 7 total ring atoms, said heterocycle having 0, 1, 2, or 3 substituents which are independently selected from C_1-C_4alkyl, halo C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, hydroxyl, C_1-C_4alkoxy, haloC_1-C_4alkoxy, amino, mono- and di- C_{1-4}alkylamino, aminoC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkanoylaminoC_1-C_4alkyl.

9. The compound of any one of claims 1 to 8, wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of C_1-C_4alkyl, C_1-C_3alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_3-C_6cycloalkyl and cyclopropylmethyl; or

R_1, R_2 and the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl ring, a piperidinyl ring or a morpholinyl ring.

10. The compound of claim 1, wherein R is C_1-C_6alkyl, C_2-C_4alkenyl or C_3-C_6cycloalkylC_0-C_2alkyl;

R' is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or

R and R', together with the carbon atom to which they are attached, form a cyclopropyl ring, which is substituted with 0 or 1 residues selected from the group consisting of C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, methylidene, and C_3-C_6cycloalkylC_0-C_2alkyl.

11. The compound of any one of claims 3-10, in which R_{11a} is selected from the group consisting of C_1-C_4alkyl and perdeuteroC_1-C_4alkyl.

12. The compound of any one of claims 3-11, in which R_{11a} is selected from the group consisting of ethyl, ethyl-d_5, isopropyl and isopropyl-d_7.

13. A method of treating an HCV-associated disorder comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of a compound according to any one of claims 1 to 12, such that the HCV-associated disorder is treated.

14. The method of claim 13, wherein the HCV-associated disorder is selected from the group consisting of HCV infection, liver cirrhosis, chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, cryoglobulinaemia, non-Hodgkin's lymphoma, liver fibrosis and a suppressed innate intracellular immune response.

15. A method of treating, inhibiting or preventing the activity of HCV or HIV in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutically acceptable

amount of a compound according to any one of claims 1 to 12.

16. A method of treating an HCV-associated disorder comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 12, in combination with a pharmaceutically effective amount of an additional HCV-modulating compound, such that the HCV-associated disorder is treated.

17. The method of claim 16, wherein the additional HCV-modulating compound is selected from the group consisting of NIM811, ITMN191, MK-7009, TMC 435350, Sch 503034 and VX-950.

18. The method of claim 16, wherein the additional HCV-modulating compound is interferon or derivatized interferon selected from the group consisting of interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, lymphoblastoid interferon, and interferon tau; and said compound having anti-hepatitis C virus activity is selected from the group consisting of interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, double stranded RNA, double stranded RNA complexed with tobramycin, Imiquimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

19. The method of claim 16, wherein the additional HCV-modulating compound is a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor selected from the group consisting of ritonavir, ketoconazole, troleandomycin, 4-methyl pyrazole, cyclosporin, and clomethiazole.

20. A pharmaceutically acceptable formulation for the treatment of an HCV-associated disorder, the formulation comprising a compound according to any one of claims 1 to 12, and a pharmaceutically acceptable excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/000784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/96 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14
C07D405/14 C07D417/14 A61K31/403 A61P31/22 C07K5/08
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/286842 A1 (BRANDL TRIXI [CH] ET AL) 13 December 2007 (2007-12-13) paragraph [0007]; claim 1; examples B136-B202	1-20

[ ] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 July 2010	05/08/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2010/000784

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007286842 A1	13-12-2007	AR 060405 A1	11-06-2008
		AU 2007249668 A1	22-11-2007
		CA 2643680 A1	22-11-2007
		CL 10052007 A1	11-07-2008
		EC SP088811 A	27-11-2008
		EP 2007789 A2	31-12-2008
		JP 2009533464 T	17-09-2009
		KR 20080111123 A	22-12-2008
		WO 2007133865 A2	22-11-2007

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) **Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación Internacional**
14 de Octubre de 2010 (14.10.2010)

(10) **Número de Publicación Internacional**
PCT **WO 2010/116248 A1**

(51) **Clasificación Internacional de Patente**:
C07D 209/96 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07K 5/08* (2006.01)

(21) **Número de Solicitud Internacional:**
PCT/IB2010/000784

(22) **Fecha de Presentación Internacional:**
09 de Abril de 2010 (09.04.2010)

(25) **Idioma de Presentación:** Inglés

(26) **Idioma de Publicación:** Inglés

(30) **Información de Prioridad**
61/168,408 10 de Abril de 2009 (10.04.2009) US
61/181,038 26 de Mayo de 2009 (26.05.2009) US

(71) **Solicitante** *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) **Inventores; e**

(75) **Inventores/Solicitantes** *(para US solamente)*: **BRANDL, Trixi** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **RAMAN, Prakash** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **RIGOLLIER, Pascal** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **SEEPERSAUD, Mohindra** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **SIMIC, Oliver** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH).

(74) **Agente :** VON SPRECHER, Georg; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

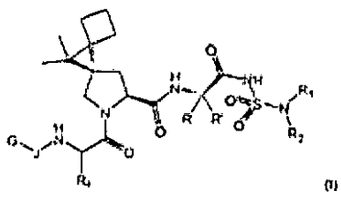
(81) **Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,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

(84) **Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
-- *antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))*

(54) **Título :** **COMPUESTOS ORGÁNICOS Y SUS USOS**



(I)

(57) **Resumen:**

La presente solicitud describe compuestos orgánicos de la fórmula (I), los cuales son útiles para el tratamiento, la prevención y/o la mitigación de enfermedades humanas, en particular por el virus de hepatitis C (HCV).

COMPUESTOS ORGÁNICOS Y SUS USOS

Antecedentes

La infección crónica por el virus de hepatitis C (HCV) es un problema importante para la salud global, con una estimación de 170 millones de personas infectadas en todo el mundo, y de 3 a 4 millones infectados adicionales cada año (véase, por ejemplo, World Health Organization Fact Sheet No. 164 (Organización Mundial de la Salud, Hoja de Hechos No. 164), Octubre 2000). Aunque el 25 por ciento de las nuevas infecciones son sintomáticas, del 60 al 80 por ciento de los pacientes desarrollarán una enfermedad crónica del hígado, de los cuales, un 20 por ciento estimado progresará hasta cirrosis, con un riesgo anual del 1 al 4 por ciento de desarrollar carcinoma hepatocelular (véase, por ejemplo, World Health Organization Guide on Hepatitis C. 2002; Pawlotsky, J-M. (2006) Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to Eradication. Hepatology 43: S207-S220). Sobre todo, el virus de hepatitis C (HCV) es responsable del 50 al 76 por ciento de todos los casos de cáncer de hígado, y de dos terceras partes de todos los trasplantes de hígado en el mundo desarrollado (véase, por ejemplo, World Health Organization Guide on Viral Cancers. 2006). Y por último, del 5 al 7 por ciento de los pacientes infectados morirán por las consecuencias de la infección por el virus de hepatitis C (HCV) (véase, por ejemplo, World Health Organization Guide on Hepatitis C. 2002).

La terapia convencional actual para la infección por el virus

de hepatitis C (HCV) es el interferón alfa pegilado (IFN-α) en combinación con ribavirina. Sin embargo, solamente hasta el 50 por ciento de los pacientes con el virus del genotipo 1 pueden ser tratados con éxito con esta terapia basada en interferón. Más aún, tanto el interferón como la ribavirina pueden inducir efectos adversos significativos, desde síntomas tipo catarro (fiebre y fatiga), complicaciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), problemas neuro-psiquiátricos (depresión, insomnio, irritabilidad), pérdida de peso, y disfunciones autoinmunes (hipotiroidismo, diabetes) por el tratamiento con interferón, hasta una anemia hemolítica significativa por el tratamiento con ribavirina. Por consiguiente, todavía se necesitan mucho fármacos más efectivos y mejor tolerados.

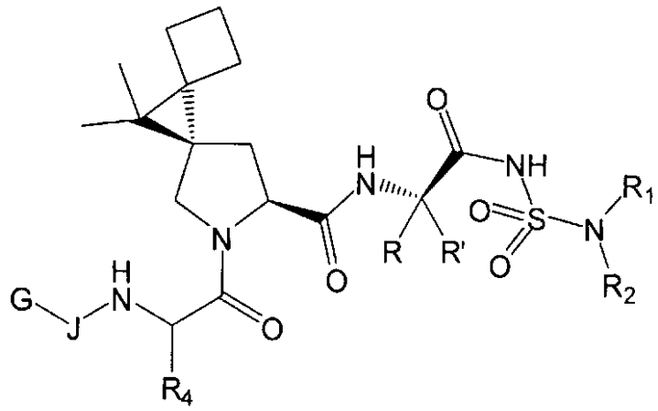
La NS3, una proteína de aproximadamente 70 kDa, tiene dos dominios distintos: un dominio de proteasa de serina N-terminal de 180 aminoácidos (AA) y un dominio de helicasa/NTPasa C-terminal (aminoácidos 181 a 631). La proteasa NS3 se considera como un miembro de la familia de quimiotripsina, debido a las similitudes en la secuencia de la proteína, a la estructura tridimensional global, y a los mecanismos de catalización. La proteasa de serina NS3 del virus de hepatitis C (HCV) es responsable de la disociación proteolítica de la poliproteína en las uniones NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B (véase, por ejemplo, Bartenschlager, R., L. y colaboradores, (1993) J. Virol. 67:3835-3844; Grakoui, A. y colaboradores, (1993) J. Virol. 67:2832-

2843; Tomei, L. y colaboradores, (1993) J. Virol. 67:4017-4026). La NS4A, una proteína de aproximadamente 6 kDa de 54 aminoácidos, es un co-factor para la actividad de la proteasa de serina de NS3 (véase, por ejemplo, Failla, C. y colaboradores, (1994) J. Virol. 68:3753-3760; Tanji, Y. y colaboradores, (1995) J. Virol. 69:1575-1581). La auto-disociación de la unión NS3/NS4A mediante la proteasa de serina NS3/NS4A se presenta intramolecularmente (es decir, *cis*), mientras que los otros sitios de disociación son procesados intermolecularmente (es decir, *trans*). Se ha demostrado que la proteasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV) es esencial para la réplica viral y, por consiguiente, representa un objetivo atractivo para la quimioterapia antiviral.

Sigue existiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para la infección por el virus de hepatitis C (HCV), así como trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV). También existe una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o disminución de uno o más síntomas del virus de hepatitis C (HCV), así como una necesidad de métodos para el tratamiento o la prevención o disminución de uno o más síntomas del virus de hepatitis C (HCV). Adicionalmente, existe una necesidad de nuevos compuestos capaces de modular la actividad de las proteasas de serina del virus de hepatitis C (HCV), en particular la proteasa de serina NS3/NS4a del virus de hepatitis C (HCV), y de utilizar estos compuestos con el fin de tratar, prevenir, o mitigar la infección por el virus de hepatitis C (HCV).

Breve Descripción de la Invención

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula I:



(I)

y los isómeros y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.

En una modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV), el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, de tal manera que se trate el trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV).

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de una infección por VIH, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

En todavía otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad del virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto que lo necesite,

el cual comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. En una modalidad, los compuestos de la invención inhiben la actividad de la proteasa NS2, la proteasa NS3, la helicasa NS3, la proteína NS5a, y/o la polimerasa NS5b. En otra modalidad, se interrumpe la interacción entre la proteasa NS3 y el co-factor NS4A. En todavía otra modalidad, los compuestos de la invención previenen o alteran la separación de una o más de las uniones NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B del virus de hepatitis C (HCV). En otra modalidad, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de una proteasa de serina, el cual comprende el paso de poner en contacto la proteasa de serina con un compuesto de la invención. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad del virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida del virus de hepatitis C (HCV). En una modalidad, el objetivo del ciclo de vida del virus de hepatitis C (HCV) se selecciona a partir del grupo que consiste en la proteasa NS2, la proteasa NS3, la helicasa NS3, la proteína NS5a, y la polimerasa NS5b.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para disminuir la carga de ARN del virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una

cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

En otra modalidad, los compuestos de la invención exhiben actividad de proteasa del virus de hepatitis C (HCV). En una modalidad, los compuestos son un inhibidor de proteasa NS3-4a del virus de hepatitis C (HCV).

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trate el trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV).

En todavía otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV), el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) adicional, tal como interferón o interferón derivado, o un inhibidor de mono-oxigenasa del citocromo P450, de tal manera que se trate el trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV). En una modalidad, el compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) adicional se selecciona a partir del grupo que consiste en NIM811, ITMN191, MK-7009, TMC 435350, Sch 503034 y VX-950.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para inhibir la réplica del virus de hepatitis C (HCV) en una célula, el cual comprende poner en contacto esta célula con un compuesto de la invención.

En todavía otra modalidad, la invención proporciona un tratamiento empacado para un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV), el cual comprende un compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) de la invención, empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV), para tratar un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV).

En ciertas modalidades, el trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV) se selecciona a partir del grupo que consiste en infección por el virus de hepatitis C (HCV), cirrosis hepática, enfermedad crónica del hígado, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no de Hodgkin, fibrosis hepática, y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de infección por el virus de hepatitis C (HCV), cirrosis hepática, enfermedad crónica del hígado, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no de Hodgkin, fibrosis hepática y/o una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

En una modalidad, el virus de hepatitis C (HCV) que se va a

tratar se selecciona a partir de cualquier genotipo del virus de hepatitis C (HCV). En otra modalidad, el virus de hepatitis C (HCV) se selecciona a partir del genotipo 1, 2, y/o 3 del virus de hepatitis C (HCV).

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

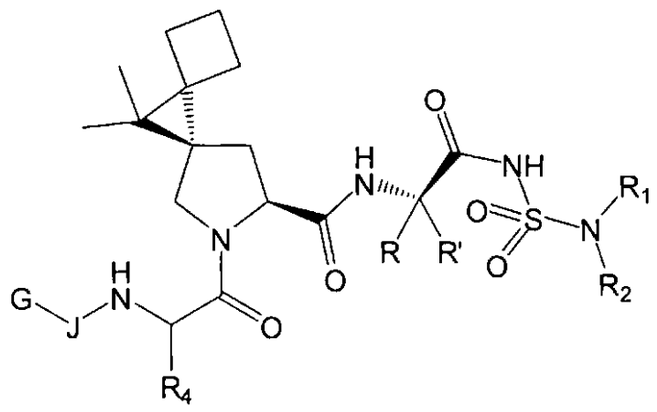
Otros aspectos de la invención se discuten más adelante.

Descripción Detallada de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos, por ejemplo, compuestos peptídicos, e intermediarios para los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, para utilizarse en el tratamiento de infección por el virus de hepatitis C (HCV). Esta invención también se refiere a los compuestos de la invención o composiciones de los mismos como inhibidores de proteasa, en particular como inhibidores de proteasa de serina, y más particularmente, como inhibidores de proteasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV). Los compuestos son particularmente útiles para interferir con el ciclo de vida del virus de hepatitis C (HCV) y en el tratamiento o en la prevención de una infección por el virus de hepatitis C (HCV) o de las condiciones fisiológicas asociadas con la misma. La presente invención también se refiere a métodos de terapia de combinación para inhibir la réplica del virus de hepatitis C (HCV) en las células, o para el tratamiento o la prevención de una

infección por el virus de hepatitis C (HCV) en los pacientes, utilizando los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas o kits de los mismos.

Ciertos compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de la fórmula (I):



(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos;

en donde:

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono;

R' es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R y R', junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un carbociclo de tres a siete miembros, el cual está saturado o parcialmente insaturado, cuyo carbociclo está sustituido con 0, 1, 2, ó 3 residuos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquilidenilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono;

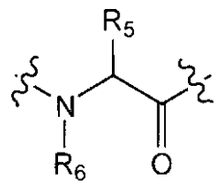
R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 ó 2 residuos seleccionados a partir de halógeno, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

R_1 y R_2, tomados en combinación con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales del anillo independientemente seleccionados a partir de N, O, o S, y cuyo anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos del anillo en total, teniendo este heterociclo 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3

a 8 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

J es un enlace o un residuo divalente de la fórmula:



;

R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

G es un grupo de la fórmula $-E-R_7$;

E es un enlace, CH_2, $C(O)$, $S(O)_2$, $C(R_9)_2C(O)$, o $C(O)C(R_9)_2$,

R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 2 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-S(O)_2R_{10}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$, heterociclo

monocíclico o bicíclico, y arilo monocíclico o bicíclico, en donde cada residuo está insustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8, cada uno de cuyos residuos R_8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcanoílo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R_6 y R_7, tomados en combinación con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales del anillo seleccionados a partir de N, O o S, y cuyo anillo está sustituido por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

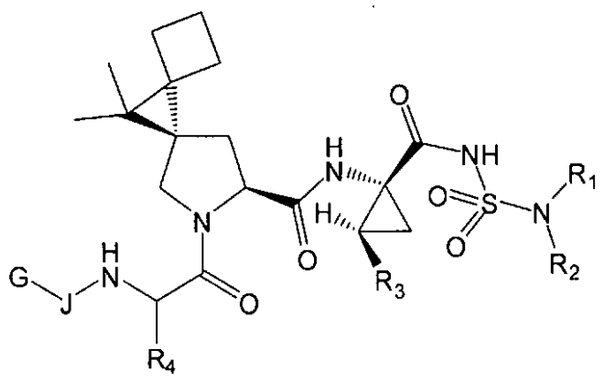
R_9 se selecciona independientemente en cada presentación a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino;

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.

Ciertos compuestos de la fórmula I proporcionados por la

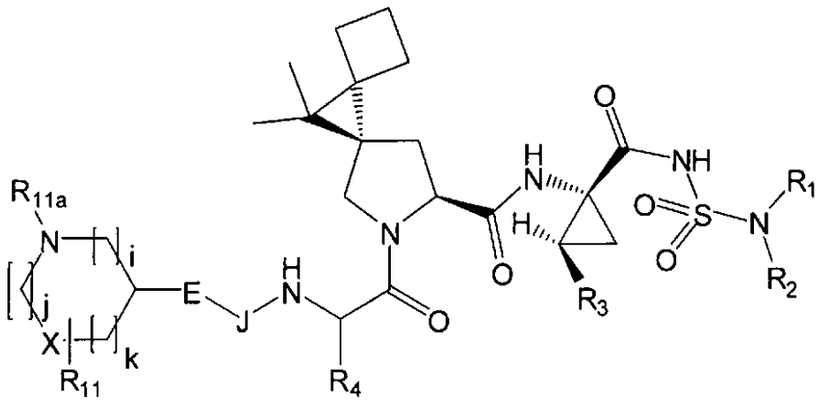
invención incluyen los compuestos de la fórmula (II):



(II)

en donde R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono.

Algunos otros compuestos de la fórmula I o de la fórmula II proporcionados por la invención incluyen los compuestos de la fórmula (III):



(III)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos;

en donde:

X está ausente o se selecciona a partir de NR_{11a} u oxígeno;

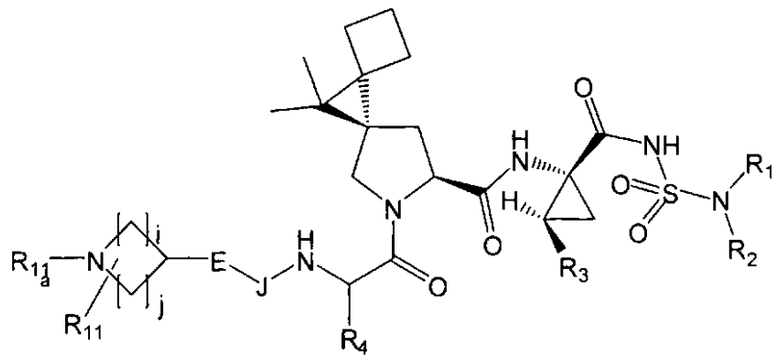
i y k son enteros independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

j es un entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en donde la suma de i + j + k es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2 cuando X está ausente, y la suma de i + j + k es menor o igual a 4 y mayor o igual a 1 cuando X es oxígeno;

R_{11} representa de cero a tres residuos, cada uno seleccionado independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R_{11a} se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Ciertos compuestos de las fórmulas I, II o III proporcionados por la invención incluyen los compuestos de la fórmula (IV):



(IV)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos;

en donde:

i es un entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

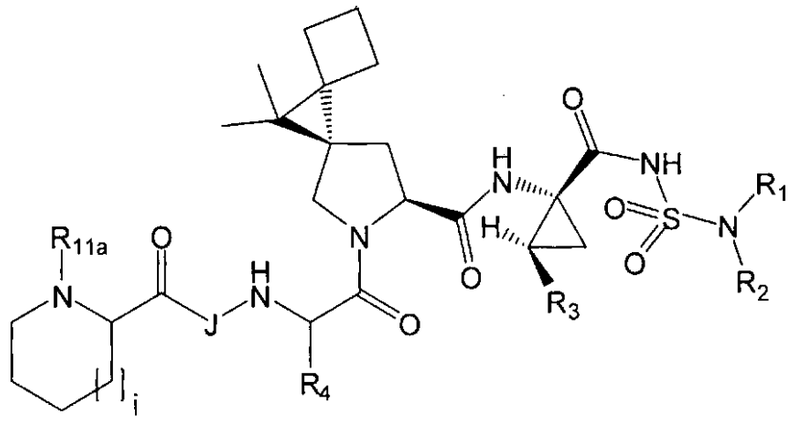
j es un entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en donde la suma de i + j es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2;

R_{11} representa de cero a tres residuos, cada uno seleccionado independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R_{11a} se selecciona independientemente en cada

presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Algunos otros compuestos de las fórmulas I, II, III, o IV proporcionados por la invención incluyen los compuestos de la fórmula (V):



(V)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos;

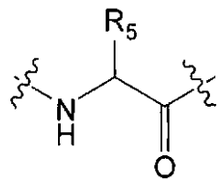
en donde:

i es 0 ó 1; y

R_{11a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

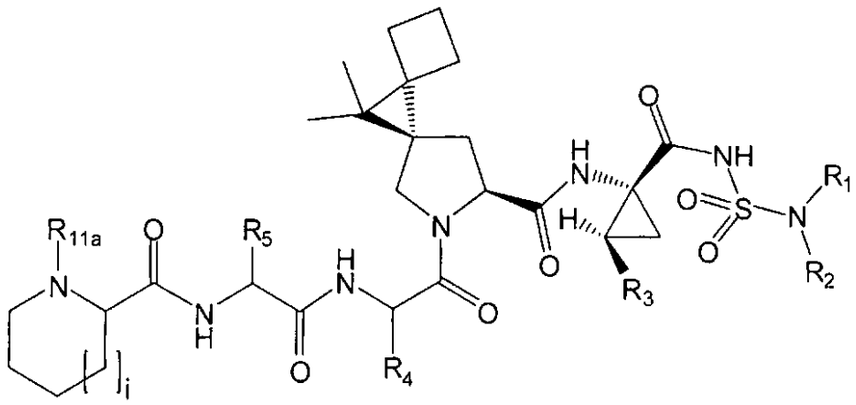
En ciertos compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, o V proporcionados por la invención, el residuo J es un residuo divalente de la fórmula:

92



en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Algunos otros compuestos de las fórmulas I, II, III, IV o V proporcionados por la invención incluyen los compuestos de la fórmula (VI):



(VI)

en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciclopropil-metilo, y halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_1, R_2 y el átomo de nitrógeno con los que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo, un anillo

de piperidinilo o un anillo de morfolinilo. En algunos otros compuestos de la fórmula VI, R_1 y R_2 son etil-d_5, o R_1, R_2 y el átomo de nitrógeno con los que están unidos, forman pirrolidinil-d_8;

R_3 es etilo, o vinilo;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en butilo terciario, ciclohexilo, 1-metil-ciclohexilo, tetrahidro-piran-4-ilo y 1-metil-tetrahidro-piran-4-ilo;

R_{11a} se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_{11a} es etilo, isopropilo, etil-d_5, o isopropil-d_5; e

i es 0 ó 1.

En ciertos compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, o V proporcionados por la invención, los residuos R_4 y R_5 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en butilo terciario, ciclohexilo, 1-metil-ciclohexilo, tetrahidro-piran-4-ilo y 1-metil-tetrahidro-piran-4-ilo.

Ciertos compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, o V proporcionados por la invención incluyen los compuestos en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono, o R_1 y R_2, tomados en combinación con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O, o S, y cuyo anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos del anillo

en total, teniendo este heterociclo 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Ciertos compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, o V proporcionados por la invención incluyen los compuestos en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y ciclopropil-metilo; o R_1, R_2 y el átomo de nitrógeno con los que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo, un anillo de piperidinilo o un anillo de morfolinilo. En algunos otros compuestos de las fórmulas I, II, III, IV o V, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente a partir de metilo, etilo, etil-d_5, propilo, isopropilo, isopropil-d_7, o terbutilo; o R_1, R_2 y el átomo de nitrógeno con los que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo o un anillo de octa-deutero-pirrolidinilo,

Ciertos compuestos de la fórmula I proporcionados por la invención incluyen los compuestos en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, o

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono;

R' es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

R y R', junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo que está sustituido con 0 ó 1 residuo seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, metilideno, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono.

En ciertos compuestos de las fórmulas III, IV, o V proporcionados por la invención, el residuo R_{11a} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y per-deutero-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Todavía otros compuestos de las fórmulas III, IV o V incluyen los compuestos en donde R_{11a} se selecciona a partir del grupo que consiste en etilo, etil-d_5, isopropilo e isopropil-d_7.

Las modalidades preferidas de los compuestos de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, o racematos de los mismos) se proporcionan en los Ejemplos 1 a 19 y en la Tabla A y en la Tabla B, y también se consideran como "compuestos de la invención." Ciertos compuestos preferidos de la invención incluyen, pero no se limitan a:

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-

10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-etil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(piridin-4-il-acetil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-

[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R)-7-[(2S)-2-[(N-{[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-3-metil-L-valil)-amino]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida;

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida; y

(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida.

Empleando los ensayos de proteasa NS3-4A del virus de hepatitis C (HCV) y de replicón de Luciferasa-virus de hepatitis C (HCV) descritos en la sección de ejemplificación que se encuentra más adelante, se encuentra que los compuestos de la invención muestran valores IC_{50} para la inhibición del virus de hepatitis C (HCV) en el intervalo desde 0.1 hasta más de 100 nM, o de 0.5 a 30 nM, incluyendo, por ejemplo, el intervalo de 0.5 a 10 nM o menos.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se caracteriza además como un modulador del virus de hepatitis C (HCV), incluyendo un virus de hepatitis C (HCV) de mamífero, y en especial incluyendo un virus de hepatitis C (HCV) humano. En una modalidad preferida, el compuesto de la invención

es un inhibidor del virus de hepatitis C (HCV).

Los términos "estado asociado con el virus de hepatitis C (HCV)" o "trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV)" incluyen los trastornos y estados (por ejemplo, un estado de enfermedad) que están asociados con la actividad del virus de hepatitis C (HCV), por ejemplo infección con virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto. Los estados asociados con el virus de hepatitis C (HCV) incluyen la infección con el virus de hepatitis C (HCV), cirrosis hepática, enfermedad crónica del hígado, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma que no es de Hodgkin, fibrosis hepática, y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.

Los estados asociados con el virus de hepatitis C (HCV) con frecuencia están asociados con la proteasa de serina NS3 del virus de hepatitis C (HCV), que es responsable de varios pasos en el procesamiento de la poliproteína del virus de hepatitis C (HCV) en proteínas funcionales más pequeñas. La proteasa NS3 forma un complejo heterodimérico con la proteína NS4A, un co-factor esencial que mejora la actividad enzimática, y se cree que ayuda a anclar el virus de hepatitis C (HCV) al retículo endoplásmico. NS3 primero auto-cataliza la hidrólisis de la unión NS3-NS4A, y luego disocia la poliproteína del virus de hepatitis C (HCV) intermolecularmente en las intersecciones NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, y NS5A-NS5B. Este proceso está asociado con la réplica del virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto. La inhibición o la modulación de la actividad de una o

más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B, inhibirá o modulará la réplica del virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto, previniendo o tratando de esta manera el estado asociado con el virus de hepatitis C (HCV). En una modalidad particular, el estado asociado con el virus de hepatitis C (HCV) está asociado con la actividad de la proteasa NS3. En otra modalidad particular, el estado asociado con el virus de hepatitis C (HCV) está asociado con la actividad del complejo heterodimérico NS3-NS4A.

En una modalidad, los compuestos de la invención son inhibidores de la proteasa NS3/NS4A. En otra modalidad, los compuestos de la invención son inhibidores de la proteasa NS2/NS3.

Sin obligarnos por la teoría, se cree que la interrupción de las interacciones de proteína-proteína anteriores por parte de los compuestos de la invención, interferirá con el procesamiento de la poliproteína viral mediante la proteasa NS3, y por lo tanto, la réplica viral.

Los trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV) también incluyen las enfermedades dependientes del virus de hepatitis C (HCV). Las enfermedades dependientes del virus de hepatitis C (HCV) incluyen, por ejemplo, cualquier enfermedad o trastorno que dependa de, o que esté relacionado con, la actividad o la mala regulación de cuando menos una cepa del virus de hepatitis C (HCV).

La presente invención incluye el tratamiento de los trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV), como se

describe anteriormente, pero no se pretende que la invención se limite a la manera mediante la cual el compuesto lleve a cabo su función pretendida de tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente en cualquiera manera que permita que ocurra el tratamiento, por ejemplo la infección por el virus de hepatitis C (HCV).

En una modalidad relacionada, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con VIH, así como infección por VIH y SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida).

En ciertas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertas modalidades, la invención incluye los compuestos como entidades químicas novedosas.

En una modalidad, la invención incluye el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV) empacado. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención empacado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un uso pretendido.

Los compuestos de la presente invención son adecuados

como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces particularmente para el tratamiento de los trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV). La composición farmacéutica en las diferentes modalidades, tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva del presente agente activo, junto con otros excipientes, vehículos, rellenos, diluyentes, y similares, farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad farmacéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, indica una cantidad necesaria para administrarse a un huésped, o a una célula, tejido, u órgano de un huésped, con el fin de lograr un resultado terapéutico, en especial un efecto contra el virus de hepatitis C (HCV), por ejemplo la inhibición de la proliferación del virus de hepatitis C (HCV), o de cualquier otra enfermedad asociada con el virus de hepatitis C (HCV).

En una modalidad, las enfermedades que van a ser tratadas por los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, infección por el virus de hepatitis C (HCV), cirrosis hepática, enfermedad crónica del hígado, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma que no es de Hodgkin, fibrosis hepática, y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad del virus de hepatitis C (HCV). El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, el método dispone además que el compuesto esté presente en una

cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B. En otra modalidad relacionada, el método dispone que el compuesto esté presente en una cantidad efectiva para disminuir la carga de ARN del virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto.

En otras modalidades, la presente invención proporciona el uso de cualquiera de los compuestos de la invención para elaborar un medicamento con el fin de tratar la infección por el virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto.

En otras modalidades, la invención proporciona un método para elaborar un medicamento, incluyendo formular cualquiera de los compuestos de la presente invención, para el tratamiento de un sujeto.

Definiciones

El término "tratar", "tratado", "tratando", o "tratamiento", incluye la disminución o el alivio de cuando menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno, o enfermedad que se esté tratando. En ciertas modalidades, el tratamiento comprende la inducción de un estado inhibido del virus de hepatitis C (HCV), seguida por la activación del compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV), la cual a su vez disminuiría o aliviaría cuando menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno, o enfermedad asociada con el virus de hepatitis C (HCV) que se esté tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno, o la erradicación completa de

un trastorno.

El término "sujeto" pretende incluir organismos, por ejemplo procariotes y eucariotes, que sean capaces de sufrir de, o de ser afligidos con, un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV). Los ejemplos de los sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales no humanos transgénicos. En ciertas modalidades, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano que sufra de, o que esté en riesgo de sufrir de, o que sea potencialmente capaz de sufrir de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV), y para las enfermedades o condiciones descritas en la presente, por ejemplo la infección por el virus de hepatitis C (HCV). En otra modalidad, el sujeto es una célula.

El lenguaje "compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV)", "modulador d el virus de hepatitis C (HCV)", o "inhibidor del virus de hepatitis C (HCV)", se refiere a los compuestos que modulan, por ejemplo inhiben, o alteran de otra manera, la actividad del virus de hepatitis C (HCV). De una manera similar, un "inhibidor de proteasa NS3/NS4A", o un "inhibidor de proteasa NS2/NS3", se refiere a un compuesto que modula, por ejemplo inhibe, o altera de otra manera, la interacción de estas proteasas unas con otras. Los ejemplos de los compuestos moduladores del virus de hepatitis C (HCV) incluyen los compuestos de la Fórmula I, de las subfórmulas de la misma, así como los compuestos de los Ejemplos 1 a 19 y de las Tablas A y B (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables

de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, o racematos de los mismos).

Adicionalmente, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) de la invención, por ejemplo los compuestos moduladores del virus de hepatitis C (HCV) de la Fórmula I o de la Fórmula III, así como de la Tabla A (incluyendo las sales de los mismos, por ejemplo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diaestereómeros, o racematos de los mismos).

A menos que se indique de otra manera, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definan de una manera explícita en la presente, se deduce nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente de "aril-alquiloxi-carbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Se entiende que, en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, no se pretende incluir en la presente los polímeros deducidos mediante la definición de los sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos. En tales casos, el máximo número de estas sustituciones es de tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de los grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido están limitadas a -arilo sustituido-arilo sustituido)-arilo sustituido.

De una manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución impermisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Estos patrones de sustitución impermisibles son bien conocidos por el experto.

El término "alquilo" incluye los grupos alifáticos saturados, incluyendo los grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), los grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, butilo terciario, isobutilo, etc.), los grupos cicloalquilo (alicíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo), los grupos cicloalquilo sustituido por alquilo, y los grupos alquilo sustituido por cicloalquilo. Adicionalmente, la expresión "alquilo de **x** a **y** átomos de carbono", en donde **x** es de 1 a 5, e **y** es de 2 a 10, indica un grupo alquilo particular (de cadena recta o ramificada), de un intervalo de átomos de carbono particular. Por ejemplo, la expresión "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, butilo terciario, isobutilo, y butilo secundario. Más aún, el término "cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como se discute más adelante, estos grupos alquilo, así como los grupos cicloalquilo, pueden estar adicionalmente sustituidos. "Alquilo de 0 a **n** átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente (C_0) o un grupo alquilo que tiene de 1 a **n** átomos de carbono; por ejemplo "alquilo de 0 a 4 átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente o un grupo alquilo de

1 a 4 átomos de carbono; "alquilo de 0 a 8 átomos de carbono" se refiere a un solo enlace covalente o a un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas instancias, se indica específicamente un sustituyente de un grupo alquilo. Por ejemplo, "hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene cuando menos un sustituyente de hidroxilo.

"Alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente. Alquileno de 0 a 4 átomos de carbono es un solo enlace covalente o un grupo alquileno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y alquileno de 0 a 6 átomos de carbono es un solo enlace covalente o un grupo alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Un "cicloalquilo" es un grupo que comprende uno o más anillos saturados y/o parcialmente saturados, en donde todos los miembros de los anillos son carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, y las variantes parcialmente saturadas de los anteriores, tales como ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo no comprenden un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Ciertos grupos cicloalquilo son cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo contiene un solo anillo con 3 a 8 miembros del anillo. Un "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono)-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono" es un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono enlazado por medio de un

solo enlace covalente, o un grupo alquileno de 1 a 4 átomos de carbono.

Más aún, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.) incluye tanto "alquilo insustituido" como "alquilo sustituido", el último de los cuales se refiere a las fracciones de alquilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo, lo cual permite que la molécula lleve a cabo su función pretendida.

El término "sustituido" pretende describir las fracciones que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos, por ejemplo C, O, ó N, de una molécula. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, morfolino, fenol, bencilo, fenilo, piperazina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, o una fracción aromática o heteroaromática.

Los ejemplos adicionales de los sustituyentes de la

100

invención, que no pretenden ser limitantes, incluyen las fracciones seleccionadas a partir de alquilo de cadena recta o ramificada (de preferencia de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo (de preferencia de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono), tioalquilo (de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono), alquenilo (de preferencia de 2 a 6 átomos de carbono), alquinilo (de preferencia de 2 a 6 átomos de carbono), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por ejemplo fenilo), ariloxilo (por ejemplo, fenoxilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxi-alquilo (por ejemplo, feniloxi-alquilo), aril-acetamidoílo, alquil-arilo, hetero-aralquilo, alquil-carbonilo, y aril-carbonilo, u otro de estos grupos acilo, hetero-aril-carbonilo, o un grupo hetero-arilo, $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (por ejemplo, $-NH_2$), $(CR'R'')_{0-3}CN$ (por ejemplo, -CN), $-NO_2$, halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, ó -I), $(CR'R'')_{0-3}C(halógeno)_3$ (por ejemplo, $-CF_3$), $(CR'R'')_{0-3}CH(halógeno)_2$, $(CR'R'')_{0-3}CH_2$ (halógeno), $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$, $(CR'R'')_{0-3}CHO$, $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$, $(CR'R'')_{0-3}$ $S(O)_{0-3}R'$ (por ejemplo, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$ y $-OCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (por ejemplo, -SH y $-SCH_3$), $(CR'R'')_{0-3}OH$ (por ejemplo, -OH), $(CR'R'')_{0-3}COR'$, $(CR'R'')_{0-3}$(fenilo sustituido o insustituido), $(CR'R'')_{0-3}$(cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono), $(CR'R'')_{0-3}$ CO_2R' (por ejemplo, $-CO_2H$), ó un grupo $(CR'R'')_{0-3}OR'$, o la cadena lateral de cualquier aminoácido que se presente naturalmente; en donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de

carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono, o arilo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, arilo-carbonilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, oxima, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, o una fracción aromática o hetero-aromática. En ciertas modalidades, una fracción de carbonilo (C=O) puede además derivarse con una fracción de oxima, por ejemplo una fracción de aldehído se puede derivar como su análogo de oxima (-C=N=OH). Los expertos en la materia entenderán que las fracciones sustituidas sobre la cadena de hidrocarburo pueden ellas mismas estar sustituidas, si es apropiado. Los grupos cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos, por ejemplo con los sustituyentes descritos anteriormente. Una fracción de "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenil-metilo (es decir, bencilo)).

El término "alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y en la posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen cuando menos un doble enlace.

101

Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye los grupos alquenilo de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), los grupos alquenilo de cadena ramificada, los grupos cicloalquenilo (alicíclicos) (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclo-octenilo), los grupos cicloalquenilo sustituido por alquilo o alquenilo, y los grupos alquenilo sustituido por cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquenilo" incluye además los grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 6 ó menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). De la misma manera, los grupos cicloalquenilo pueden tener de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 ó 6 átomos de carbono en su estructura de anillo. El término "de 2 a 6 átomos de carbono" incluye los grupos alquenilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Más aún, el término "alquenilo" incluye tanto los "alquenilos insustituidos" como los "alquenilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones de alquenilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. Estos

sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

El término "alquinilo" incluye los grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y en posibles sustitución a los grupos alquilo descritos anteriormente, pero que contienen cuando menos un triple enlace.

Por ejemplo, el término "alquinilo" incluye los grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), los grupos alquinilo de cadena ramificada, y los grupos alquinilo sustituido por cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquinilo" incluye además los grupos alquinilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, o fósforo, reemplazando a uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena

ramificada tiene 6 ó menos átomos de carbono en su estructura base (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono para la cadena recta, y de 3 a 6 átomos de carbono para la cadena ramificada). El término " de 2 a 6 átomos de carbono" incluye los grupos alquinilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Mas aún, el término "alquinilo" incluye tanto los "alquinilos insustituidos" como los "alquinilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones de alquinilo que tienen sustituyentes reemplazando a un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la estructura base de hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), aril-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

Se debe entender que el término "amina" o "amino" se aplica ampliamente tanto a una molécula, o una fracción o grupo funcional, como se entiende en general en la materia, y puede ser

primaria, secundaria, o terciaria. El término "amina" o "amino" incluye los compuestos en donde un átomo de nitrógeno se enlaza de una manera covalente con cuando menos un átomo de carbono, hidrógeno, o heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, "alquil-amino", "aril-amino", "diaril-amino", "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo", "aril-amino-alquilo", "alcamino-alquilo", "amida", "amido", y "amino-carbonilo". El término "alquil-amino" comprende a los grupos y compuestos en donde el átomo de nitrógeno está enlazado con cuando menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil-amino" incluye los grupos en donde el átomo de nitrógeno está enlazado con cuando menos dos grupos alquilo adicionales. El término "aril-amino" y "diaril-amino" incluye a los grupos en donde el átomo de nitrógeno está enlazado con cuando menos 1 ó 2 grupos arilo, respectivamente. El término "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo", o "aril-amino-alquilo", se refiere a un grupo amino que está enlazado con cuando menos un grupo alquilo y cuando menos un grupo arilo. El término "alcamino-alquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado con un átomo de nitrógeno que también está enlazado con un grupo alquilo.

El término "amida", "amido", o "amino-carbonilo", incluye a los compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que está enlazado con el átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye a los grupos "alcamino-carbonilo", o "alquil-amino-carbonilo", los cuales incluyen a los grupos alquilo, alquenilo, arilo, o alquinilo enlazados con un grupo amino enlazado

con un grupo carbonilo. Incluye a los grupos aril-amino-carbonilo y aril-carbonil-amino, los cuales incluyen a las fracciones arilo o hetero-arilo enlazadas con un grupo amino que está enlazado con el átomo de carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquil-amino-carbonilo", "alquenil-amino-carbonilo", "alquinil-amino-carbonilo", "aril-amino-carbonilo", "alquil-carbonil-amino", "alquenil-carbonil-amino", "alquinil-carbonil-amino", y "aril-carbonil-amino", están incluidos en el término "amida". Las amidas también incluyen a los grupos urea (amino-carbonil-amino) y carbamatos (oxi-carbonil-amino).

El término "arilo" incluye los grupos aromáticos, incluyendo los grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir de 0 a 4 heteroátomos, por ejemplo fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye los grupos arilo multicíclicos, por ejemplo tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxi-fenilo, quinolina, isoquinolina, antrilo, fenantrilo, naftiridina, indol, benzofurano, purina, desazapurina, o indolizina. Los grupos arilo que tengan heteroátomos en la estructura del anillo también pueden ser referidos como "aril-heterociclos", "heterociclos", "heteroarilos", o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por

ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, aralquil-amino-carbonilo, alquenil- amino-carbonilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, aralquil-carbonilo, alquenil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o puentear con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos, para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

Ciertos grupos arilo mencionados en la presente son grupos arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 8 átomos de carbono (es decir, los grupos en donde un grupo carbocíclico de 6 a 10 miembros que comprende cuando menos un anillo aromático está enlazado por medio de un solo enlace covalente o un grupo alquileno de 1 a 8 átomos de carbono). Estos grupos incluyen, por ejemplo, fenilo e indanilo, así como los grupos en donde cualquiera de los anteriores está enlazado por medio de alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia por medio de alquileno de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos fenilo enlazados por medio de un solo enlace

covalente o un grupo alquileno de 1 a 6 átomos de carbono se designan como fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo, 1-fenil-etilo, 1-fenil-propilo y 2-fenil-etilo).

El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde cuando menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N, y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidro-quinolina. Como con la definición de heterociclo que se encuentra más adelante, se entiende también que "heteroarilo" incluye al derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno. En los casos en donde el sustituyente de heteroarilo sea bicíclico, y un anillo sea no aromático o no contenga heteroátomos, se entiende que la unión es por medio del anillo aromático o por medio del anillo que contenga al heteroátomo, respectivamente.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se utiliza en la presente, pretende significar un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, N, y S, e incluye a los grupos bicíclicos. Por consiguiente, "heterociclilo" incluye a los

heteroarilos anteriormente mencionados, así como los análogos de dihidro y tetrahidro de los mismos. Otros ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-piridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidro-piranilo, tetrazolilo, tetrazolo-piridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidro-azepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro-benzo-imidazolilo, dihidro-benzo-furanilo, dihidro-benzo-tiofenilo, dihidro-benzoxazolilo, dihidro-furanilo, dihidro-imidazolilo, dihidro-indolilo, dihidro-iso-oxazolilo, dihidro-isotiazolilo, dihidro-oxadiazolilo, dihidro-oxazolilo, dihidro-pirazinilo, dihidro-pirazolilo, dihidro-piridinilo, dihidro-pirimidinilo, dihidro-pirrolilo, dihidro-quinolinilo, dihidro-tetrazolilo, dihidro-tiadiazolilo, dihidro-tiazolilo, dihidro-tienilo, dihidro-triazolilo, dihidro-azetidinilo, metilendioxi-benzoílo, tetrahidro-furanilo, y tetrahidro-tienilo, y los N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente de heterociclilo se puede presentar por medio de un átomo de carbono o por medio de un heteroátomo.

Un "hetero-cicloalquilo de 0 a 8 átomos de carbono" es un

grupo heterocíclico enlazado por medio de un solo enlace covalente o un grupo alquileno de 1 a 8 átomos de carbono. Un (heterociclo de 4 a 7 miembros)-alquilo de 0 a 8 átomos de carbono, es un grupo heterocíclico (por ejemplo, monocíclico o bicíclico) que tiene de 4 a 7 miembros del anillo enlazados por medio de un solo enlace covalente o un grupo alquileno que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Un "(heteroarilo de 6 miembros)-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo heteroarilo enlazado por medio de un enlace directo o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "acilo" incluye a los compuestos y fracciones que contienen al radical de acilo (CH_3CO-) o a un grupo carbonilo. El término "acilo sustituido" incluye a los grupos acilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y dialquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o un fracción aromática o heteroaromática.

El término "acil-amino" incluye las fracciones en donde una fracción de acilo se enlaza con un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye a los grupos alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido.

El término "alcoxilo" incluye a los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos e insustituidos, covalentemente enlazados con un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los grupos alcoxilo incluyen a los grupos metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, propoxilo, butoxilo, y pentoxilo, y pueden incluir grupos cíclicos, tales como ciclopentoxilo. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituidos incluyen a los grupos alcoxilo halogenados. Los grupos alcoxilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquil-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, ariloxi-carboniloxilo, carboxilato, alquil-carbonilo, aril-carbonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, alquil-amino-carbonilo, dialquil-amino-carbonilo, tioalquil-carbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil-amino, dialquil-amino, aril-amino, diaril-amino, y alquil-aril-amino), acil-amino (incluyendo alquil-carbonil-amino, aril-carbonil-amino, carbamoílo, y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, tioalquilo, tioarilo, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-sulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluoro-metilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil-arilo, o fracciones aromáticas o hetero-aromáticas. Los ejemplos de los grupos alcoxilo sustituidos por halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, cloro-metoxilo, dicloro-metoxilo, tricloro-

metoxilo, etc.

El término "carbonilo" o "carboxilo" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y las formas tautoméricas de los mismos. Los ejemplos de las fracciones que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "fracción de carboxilo" o "fracción de carbonilo" se refiere a los grupos tales como los grupos "alquil-carbonilo", en donde un grupo alquilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos "alquenil-carbonilo" en donde un grupo alquenilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos "alquinil-carbonilo" en donde un grupo alquinilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, los grupos "aril-carbonilo" en donde un grupo arilo se une covalentemente al grupo carbonilo. Además, el término también se refiere a los grupos en donde uno o más heteroátomos se enlazan bivalentemente a la fracción de carbonilo. Por ejemplo, el término incluye las fracciones tales como, por ejemplo, las fracciones de amino-carbonilo (en donde un átomo de nitrógeno se enlaza al átomo de carbono del grupo carbonilo, por ejemplo una amida), fracciones de amino-carboniloxilo, en donde un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno se enlazan ambos al átomo de carbono del grupo carbonilo (por ejemplo, también referido como "carbamato"). Adicionalmente, los grupos amino-carbonil-amino (por ejemplo, ureas) también se incluyen, así como otras combinaciones de grupos carbonilo

enlazados con heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc., así como átomos de carbono). Además, el heteroátomo puede estar adicionalmente sustituido con una o más fracciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilo, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxilo" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre. El término "fracción de tiocarbonilo" incluye las fracciones que son análogas a las fracciones de carbonilo. Por ejemplo, las fracciones de "tiocarbonilo" incluyen amino-tiocarbonilo, en donde un grupo amino está enlazado al átomo de carbono del grupo tiocarbonilo; además, otras fracciones de tiocarbonilo incluyen oxitiocarbonilos (oxígeno enlazado al átomo de carbono), los grupos amino-tiocarbonil-amino, etc.

El término "éter" incluye a los compuestos o fracciones que contienen un oxígeno enlazado a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Por ejemplo, el término incluye "alcoxi-alquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo covalentemente enlazado a un átomo de oxígeno que está covalentemente enlazado a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de carbono o un heteroátomo enlazado a un átomo de oxígeno que está enlazado al átomo de carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye a los grupos alcoxi-carboxilo, tales como metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-

carbonilo, butoxi-carbonilo, pentoxi-carbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo son como se definen anteriormente.

El término "tioéter" incluye a los compuestos y fracciones que contienen un átomo de azufre enlazado a dos átomos o heteroátomos diferentes. Los ejemplos de los tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alktioalquilos, alktioalquenilos, y alktioalquinilos. El término "alktioalquilos" incluye a los compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo enlazado a un átomo de azufre que está enlazado a un grupo alquilo. De una manera similar, el término "alktioalquenilos" y "alktioalquinilos" se refiere a los compuestos o fracciones en donde un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está enlazado a un átomo de azufre que está covalentemente enlazado a un grupo alquinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u $-O^-$.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" se refiere en general a una fracción en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" incluye a los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo.

Se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además enlaces entre los átomos adyacentes y/o hidrógenos, como se requiera para satisfacer la

valencia de cada átomo. Es decir, se agregan enlaces y/o átomos de hidrógeno para proporcionar el siguiente número de enlaces totales para cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: dos enlaces.

Los grupos que están "opcionalmente sustituidos" están insustituidos o están sustituidos por otros diferentes de hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente 1, 2, 3, 4 ó 5 posiciones, por uno o más grupos adecuados (los cuales pueden ser iguales o diferentes). También se indica la sustitución opcional mediante la frase "sustituido con 0 a X sustituyentes," en donde X es el máximo número de posibles sustituyentes. Ciertos grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 0 a 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados (es decir, están insustituidos o sustituidos con hasta el máximo número de sustituyentes mencionado).

También se observará que los sustituyentes de algunos de los compuestos de esta invención incluyen las estructuras cíclicas isoméricas. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros constitucionales de los sustituyentes particulares se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otra manera. Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3*H*-tetrazol, 4*H*-tetrazol y 5*H*-tetrazol.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula

molecular, pero difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer uno del otro. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica en donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados con (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que hagan girar la luz polarizada llana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas

que se pueden definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato,

glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfo-salicilato, tartrato, tosilato, y trifluoro-acetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfo-salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre y similares; se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas

sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares, específicamente tales como isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares, de Na, Ca, Mg, o K), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I), en donde: (1)

109
110

uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza, y/o (2) la proporción isotópica de uno o más átomos es diferente de la proporción que se presenta naturalmente.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tales como ^{36}Cl, de flúor, tales como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tales como ^{32}P, y de azufre, tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, *2H,* puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato por el receptor.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado anteriormente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristal bajo condiciones de cristalización y aislamiento de los co-cristales

(11)

formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o la mitigación de los síntomas, el alivio de las condiciones, el

alentamiento o la demora del progreso de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la actividad de proteasa de serina NS3/NS4; o (2) reducir o inhibir la actividad de la proteasa de serina NS3; o (3) reducir o inhibir la réplica de cuando menos un virus que codifique una proteasa de serina NS3. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la carga viral y/o la réplica viral. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva", como se ilustra en la modalidad anterior para la proteasa NS3, también se aplica mediante el mismo significado a cualesquiera otras proteínas/péptidos/enzimas relevantes, tales como la proteasa NS2, la proteasa NS3, la helicasa NS3, la proteína NS5a, y/o la polimerasa NS5b, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos,

112

ratas, ratones, peces, aves y similares. En una modalidad preferida, el sujeto es un primate. En otra modalidad preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en el valor de la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que puedan no ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra modalidad, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el establecimiento o el desarrollo o el progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto es "en necesidad de" tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente,

médicamente, o en su calidad de vida, con dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tales como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 por ciento, un exceso

13

enantiomérico de cuando menos el 95 por ciento, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 por ciento en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar, con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, o racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios, se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. Por consiguiente, se puede emplear en particular una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria de una sal formada con

un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de pro-fármaco de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwiteriónicas.

La presente invención también proporciona pro-fármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* hasta los compuestos de la presente invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, el metabolismo, y similares, hasta un compuesto de esta invención en seguida de la administración del pro-fármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los pro-fármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los pro-fármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: pro-fármacos bio-precursores y pro-fármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry,*

Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En términos generales, los pro-fármacos bioprecursores son los compuestos que son inactivos o que tienen una baja actividad comparándose con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores, y que se convierten hasta una forma activa mediante el metabolismo o la solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los pro-fármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o el suministro localizado a un sitio de acción. Deseablemente, para este pro-fármaco portador, el enlace entre la fracción de fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el pro-fármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los pro-fármacos en donde se pretende que la fracción de transporte sea para mejorar la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los pro-fármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento en la lipofilicidad, aumento en la duración de los efectos farmacológicos, aumento en la

especificidad del sitio, disminución de la toxicidad y de las reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilicidad mediante la esterificación de: (a) los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga cuando menos una fracción lipofílica), o (b) los grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tenga cuando menos una fracción lipofílica, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Los pro-fármacos de ejemplo son, por ejemplo, los ésteres de los ácidos carboxílicos libres y los derivados S-acílicos de los tioles, y los derivados O-acílicos de los alcoholes o fenoles, en donde "acilo" tiene un significado como se define en la presente. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas hasta el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de ω-(amino, mono- o di-alquilo inferior-amino, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo)-alquilo inferior, los ésteres de α-(alcanoiloxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, o di-alquilo inferior-amino-carbonilo)-alquilo inferior, tales como el pivaloiloxi-metil-éster, y similares, convencionalmente utilizados en la técnica. En adición, las aminas se han enmascarado como derivados

sustituidos por aril-carboniloxi-metilo que se disocian mediante las esterasas *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Número EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer pro-fármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación, y su uso.

Adicionalmente, los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida, incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden

contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

Las composiciones adecuadas para administración oral

incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o bien se recubren mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo tal como monestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas

de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto

opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo a la piel, a los ojos, y a las membranas mucosas, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación vaginal, por ejemplo, para la prevención de la infección por el virus de hepatitis C (HCV). Éstos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de

preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición

individual, del trastorno o de la enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo,* dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante métodos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo, pero no limitándose a, los métodos proporcionados más adelante.

En una modalidad, la invención proporciona una

composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas unas contra otras. Con el fin de ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro producto terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso

de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico e); (ii) por parte de los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de su administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de proteasa NS3, incluyendo, pero no limitándose a, infecciones virales seleccionadas a partir de HCV, VIH, y similares, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de proteasa NS3, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de proteasa NS3, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de proteasa NS3, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de proteasa NS3, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de proteasa NS3, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una infección viral, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una infección viral, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de los siguientes.

Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con otros agentes, por ejemplo, un compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) adicional que sea o no de la fórmula I, para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV) en un sujeto.

El término "combinación", significa ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o bien un kit de partes

para la administración combinada, en donde un compuesto de la presente invención y un componente de combinación se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

Por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 2005/042020, incorporada a la presente como referencia en su totalidad, describe la combinación de diferentes inhibidores del virus de hepatitis C (HCV) con un inhibidor del citocromo P450 ("CYP"). Se puede utilizar cualquier inhibidor del citocromo P450 que mejore la farmacocinética de la proteasa NS3/4A relevante en combinación con los compuestos de esta invención. Estos inhibidores del citocromo P450 incluyen, pero no se limitan a, ritonavir (Publicación Internacional Número WO 94/14436, incorporada a la presente como referencia en su totalidad), quetoconazol, troleandomicina, 4-metil-pirazol, ciclosporina, NIM811, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, eritromicina, VX-944, y VX-497. Los inhibidores del citocromo P450 preferidos incluyen ritonavir, quetoconazol, troleandomicina, 4-metil-pirazol, ciclosporina, NIM811, y clometiazol.

Los métodos para medir la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad del citocromo P450 son conocidos (ver, por

ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,037,157 y Yun y colaboradores, *Drug Metabolism & Disposition*, Volumen 21, páginas 403-407 (1993); incorporados a la presente como referencia). Por ejemplo, un compuesto que se vaya a evaluar se puede incubar con 0.1, 0.5, y 1.0 miligramos de proteína/mililitro, u otra concentración apropiada de microsomas hepáticos humanos (por ejemplo, microsomas hepáticos caracterizados reservados, comercialmente disponibles), durante 0, 5, 10, 20, y 30 minutos, u otros tiempos apropiados, en la presencia de un sistema generador de NADPH. Se pueden llevar a cabo incubaciones de control en ausencia de los microsomas hepáticos durante 0 y 30 minutos (por triplicado). Las muestras se pueden analizar para determinar la presencia del compuesto. Se utilizarán condiciones de incubación que produzcan un índice lineal de metabolismo del compuesto como una guía para estudios adicionales. Se pueden emplear los experimentos conocidos en este campo para determinar la cinética del metabolismo del compuesto (K_m y V_{max}). Se puede determinar el índice de desaparición del compuesto, y se pueden analizar los datos de acuerdo con la cinética de Michaelis-Menten, empleando Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee, o el análisis de regresión no lineal.

Entonces se pueden llevar a cabo los experimentos de inhibición del metabolismo. Por ejemplo, se puede incubar un compuesto (una concentración, $<K_m$) con los microsomas hepáticos humanos reservados en ausencia o en la presencia de un inhibidor del citocromo P450 (tal como ritonavir), bajo las condiciones

determinadas anteriormente. Como se reconocería, las incubaciones de control deben contener la misma concentración de solvente orgánico que las incubaciones con el inhibidor del citocromo P450. Las concentraciones del compuesto en las muestras se pueden cuantificar, y se puede determinar el índice de desaparición del compuesto progenitor, cuyos índices se expresan como un porcentaje de la actividad del control.

También se conocen los métodos para evaluar la influencia de la co-administración de un compuesto de la invención y un inhibidor del citocromo P450 (ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2004/0028755; incorporada a la presente como referencia). Cualquiera de estos métodos se podría emplear en relación con esta invención para determinar el impacto farmacocinético de una combinación. Entonces se podrían seleccionar los sujetos que se beneficiarían del tratamiento de acuerdo con esta invención.

De conformidad con lo anterior, una modalidad de esta invención proporciona un método para administrar un inhibidor de CYP3A4 y un compuesto de la invención. Otra modalidad de esta invención proporciona un método para administrar un inhibidor de la isozima 3A4 ("CYP3A4"), de la isozima 2C19 ("CYP2C19"), de la isozima 2D6 ("CYP2D6"), de la isozima 1A2 ("CYP1A2"), de la isozima 2C9 ("CYP2C9"), o de la isozima 2E1 ("CYP2E1"). En las modalidades en donde el inhibidor de proteasa es VX-950 (o un estereoisómero del mismo), el inhibidor de CYP de preferencia inhibe

CYP3A4.

Como se apreciaría, se observa ampliamente la actividad de CYP3A4 en los seres humanos. De acuerdo con lo anterior, se esperaría que las modalidades de esta invención que involucran la inhibición de la isozima 3A4 sean aplicables a un amplio número de pacientes.

De conformidad con lo anterior, esta invención proporciona métodos en donde el inhibidor de CYP se administra junto con el compuesto de la invención en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

Los compuestos de la invención (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I ó las sub-fórmulas de la misma) se pueden administrar como el único ingrediente o en combinación o alternados con otros agentes anti-virales, en especial agentes activos contra el virus de hepatitis C (HCV). En la terapia de combinación, se administran juntas las dosificaciones efectivas de dos o más agentes, mientras que en la terapia alternada o por pasos en secuencia, se administra una dosificación efectiva de cada agente en serie o en secuencia. En general, típicamente se prefiere la terapia de combinación sobre la terapia alternada, debido a que induce múltiples tensiones simultáneas sobre el virus. Las dosificaciones dadas dependerán del índice de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores. Se debe observar que los valores de dosificación también variarán con la severidad de la condición que se vaya a aliviar. Se debe entender además que, para

cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse a través del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones. La eficacia de un fármaco contra la infección viral se puede prolongar, aumentar, o restablecer, mediante la administración del compuesto en combinación o alternado con un segundo, y tal vez un tercer compuesto anti-viral que induzca una mutación genética diferente de la que sea causada por el fármaco principal en un virus resistente a fármacos. De una manera alternativa, se pueden alterar los parámetros farmacocinéticos, de biodistribución, u otros parámetros mediante esta terapia de combinación o alternada.

Las dosificaciones diarias requeridas en la práctica del método de la presente invención variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto de la invención empleado, del huésped, del modo de administración, y de la severidad de la condición que se esté tratando. Un intervalo de dosificación diaria preferido es de aproximadamente 1 a 50 miligramos/kilogramo al día como una sola dosis o en dosis divididas. Las dosificaciones diarias adecuadas para los pacientes son del orden, por ejemplo, de 1 a 20 miligramos/kilogramo oralmente o intravenosamente. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 0.25 a 10 miligramos/kilogramo de ingrediente activo, por ejemplo el compuesto de la Fórmula I ó cualquier sub-fórmula de la misma, junto con uno o más diluyentes o vehículos

farmacéuticamente aceptables para el mismo. La cantidad de co-agente en la forma de dosificación puede variar mucho, por ejemplo de 0.00001 a 1,000 miligramos/kilogramo de ingrediente activo.

Las dosificaciones diarias con respecto al co-agente utilizado variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la severidad de la condición que se esté tratando. Por ejemplo, la lamivudina se puede administrar en una dosificación diaria de 100 miligramos. El interferón pegilado se puede administrar parenteralmente de 1 a 3 veces por semana, de preferencia una vez por semana, en una dosis semanal total en el intervalo de 2 a 10 millones de Unidades Internacionales, más preferiblemente de 5 a 10 millones de Unidades Internacionales, y de una manera muy preferible de 8 a 10 millones de Unidades Internacionales. Debido a los diversos tipos de co-agente que se pueden utilizar, las cantidades pueden variar mucho, por ejemplo de 0.0001 a 5,000 miligramos/kilogramo al día.

El estándar de cuidado actual para el tratamiento de hepatitis C es la combinación del interferón-alfa pegilado con ribavirina, de los cuales las dosis recomendadas son de 0.5 microgramos/ kilogramo/semana de peginterferón-alfa-2b, ó 180 microgramos/ semana de peginterferón-alfa-2a, más 1,000 a 1,200 miligramos diarios de ribavirina durante 48 semanas para los pacientes con el genotipo I, u 800 miligramos diarios de ribavirina durante 24 semanas para los pacientes con el genotipo 2/3.

123

El compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I o las sub-fórmulas de la misma) y los co-agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para beber, tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables. Ciertas composiciones farmacéuticas preferidas, por ejemplo, pueden ser aquéllas basadas en microemulsiones, como se describen en la Patente del Reino Unido Número UK 2,222,770 A.

El compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I ó las sub-fórmulas de la misma) se administra junto con otros fármacos (co-agentes), por ejemplo un fármaco que tenga una actividad anti-viral, en especial una actividad anti-Flaviviridae, más especialmente una actividad anti-HCV, por ejemplo un interferón, por ejemplo interferón-α-2a ó interferón-α-2b, por ejemplo Intron^{R} A, Roferon^{R}, Avonex^{R}, Rebif^{R}, ó betaferon^{R}, o un interferón conjugado con un polímero soluble en agua o con albúmina humana, por ejemplo albuferón, un agente anti-viral, por ejemplo ribavirina, lamivudina, los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,812,219 y en la Publicación Internacional Número WO 2004/002422 A2 (cuyas divulgaciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad), un inhibidor del virus de hepatitis C (HCV) u otros factores codificados por el virus de Flaviviridae como la proteasa NS3/4A,

helicasa, o polimerasa de ARN, o un pro-fármaco de este inhibidor, un agente anti-fibrótico, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, un agente inmuno-modulador, por ejemplo ácido micofenólico, una sal o un pro-fármaco del mismo, por ejemplo micofenolato de sodio o micofenolato-mofetil, o un agonista del receptor S1P, por ejemplo FTY720, o un análogo del mismo, opcionalmente fosforilado, por ejemplo como se da a conocer en las Patentes Números EP627406A1, EP778263A1, EP1002792A1, WO02/18395, WO02/76995, WO 02/06268, JP2002316985, WO03/29184, WO03/29205, WO03/62252 y WO03/62248, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

Los conjugados de interferón con un polímero soluble en agua pretenden incluir en especial los conjugados con homopolímeros de poli-óxido de alquileno, tales como polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicoles, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloques de los mismos. Como una alternativa a los polímeros basados en poli-óxido de alquileno, se pueden utilizar efectivamente materiales no antigénicos, tales como dextrano, polivinil-pirrolidonas, poli-acrilamidas, poli-alcoholes vinílicos, polímeros basados en carbohidratos, y similares. Estos conjugados de interferón-polímero se describen en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,766,106 y 4,917,888, en la Solicitud de Patente Europea Número 0,236,987, en la Solicitud de Patente Europea Número 0,510,356, y en la Publicación de

Solicitud Internacional Número WO95/13090, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. Debido a que la modificación polimérica reduce suficientemente las respuestas antigénicas, el interferón extraño no necesita ser completamente autólogo. El interferón utilizado para preparar los conjugados poliméricos se puede preparar a partir de un extracto de mamífero, tal como interferón humano, de rumiante, o bovino, o se puede producir de una manera recombinante. Se prefieren los conjugados de interferón con polietilenglicol, también conocidos como interferones pegilados.

Los conjugados especialmente preferidos de interferón son los alfa-interferones pegilados, por ejemplo interferón-α-2a pegilado, interferón-α-2b pegilado; interferón en consenso pegilado, o el producto de interferón-α purificado pegilado. El interferón-α-2a pegilado se describe, por ejemplo, en la Patente Europea Número 593,868 (incorporada a la presente como referencia en su totalidad), y comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial de PEGASYS® (Hoffmann-La Roche). El interferón-α-2b pegilado se describe, por ejemplo, en la Patente Europea Número 975,369 (incorporada a la presente como referencia en su totalidad), y comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial de PEG-INTRON A® (Schering Plough). El interferón en consenso pegilado se describe en la Publicación Internacional Número WO 96/11953 (incorporada a la presente como referencia en su totalidad). Los α-interferones pegilados preferidos son el interferón-

α-2a pegilado y el interferón-α-2b pegilado. También se prefiere el interferón en consenso pegilado.

Otros co-agentes preferidos son las proteínas de fusión de un interferón, por ejemplo las proteínas de fusión del interferón-α-2a, del interferón-α-2b; del interferón en consenso, o del producto de interferón-α purificado, cada uno de los cuales se fusiona con otra proteína. Algunas proteínas de fusión preferidas comprenden un interferón (por ejemplo, interferón-α-2b) y una albúmina, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,973,322, y en las Publicaciones Internacionales Números WO02/60071, WO05/003296 y WO05/077042 (Human Genome Sciences). Un interferón preferido conjugado con una albúmina humana es el Albuferón (Human Genome Sciences).

Las ciclosporinas que se enlazan fuertemente a la ciclofilina, pero que no son inmunosupresoras, incluyen las ciclosporinas mencionadas en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,767,069 y 5,981,479, y se incorporan a la presente como referencia. La ciclosporina-Melle[4] (es decir, NIM811) y Debio-025 (Debiopharm), son las ciclosporinas no inmunosupresoras preferidas. Algunos otros derivados de ciclosporina se describen en la Publicación Internacional Número WO2006039668 (Scynexis) y en la Publicación Internacional Número WO2006038088 (Debiopharm SA), y se incorporan a la presente como referencia. Se considera que una ciclosporina es no inmunosupresora cuando tiene una actividad en la Reacción de

125

Linfocitos Mixtos (MLR) de no más del 5 por ciento, de preferencia no más del 2 por ciento, de aquélla de la ciclosporina A. La Reacción de Linfocitos Mixtos es descrita por T. Meo en "Immunological Methods", L. Lefkovits y B. Peris, Editores, Academic Press, N. Y. páginas 227-239 (1979). Se co-incuban células de bazo (0.5×10^6) de ratones Balb/c (hembras, de 8 a 10 semanas) durante 5 días, con 0.5×10^6 células de bazo irradiadas (2,000 rads) o tratadas con mitomicina C de ratones CBA (hembras, de 8 a 10 semanas). Las células alogénicas irradiadas inducen una respuesta proliferativa en las células de bazo de los ratones Balb/c que se puede medir mediante la incorporación del precursor marcado en el ADN. Debido a que las células estimulantes son irradiadas (o tratadas con mitomicina C), no responden a las células de Balb/c con proliferación, pero sí retienen su antigenicidad. La IC_{50} encontrada para el compuesto de prueba en la Reacción de Linfocitos Mixtos se compara con aquélla encontrada para la ciclosporina A en un experimento paralelo. En adición, las ciclosporinas no inmunosupresoras carecen de la capacidad para inhibir CN y la senda de NF-AT corriente abajo. La ciclosporina-[Melle]^4 es una ciclosporina de enlace de ciclofilina no inmunosupresora preferida para utilizarse de acuerdo con la invención.

La ribavirina (1-β-D-furanosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo de nucleósido anti-viral sintético de amplio espectro no inductor de interferón, vendido bajo el nombre comercial Virazole (The Merck Index, 11ª Edición, Editor: Budavar, S. Merck & Co., Inc.,

Rahway, NJ, página 1304, 1989). Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 3,798,209 y RE29,835 (incorporadas a la presente como referencia en su totalidad) dan a conocer y reivindican la ribavirina. La ribavirina es estructuralmente similar a la guanosina, y tiene una actividad *in vitro* contra varios virus de ADN y de ARN, incluyendo *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

La ribavirina reduce los niveles de amino-transferasa en suero hasta lo normal en el 40 por ciento de los pacientes, pero no reduce los niveles en suero del ARN del virus de hepatitis C (HCV) (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). Por consiguiente, la ribavirina sola no es efectiva para reducir los niveles de ARN viral. Adicionalmente, la ribavirina tiene una toxicidad significativa, y se sabe que induce anemia. La ribavirina no está aprobada para monoterapia contra el virus de hepatitis C (HCV); está aprobada en combinación con el interferón-α-2a ó el interferón-α-2b para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV).

Una combinación preferida adicional es una combinación de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, o cualesquiera sub-fórmulas de la misma) con una ciclosporina de enlace de ciclofilina no inmunosupresora, con ácido micofenólico, una sal o un pro-fármaco del mismo, y/o con un agonista del receptor S1P, por ejemplo FTY720.

Los ejemplos adicionales de los compuestos que se pueden utilizar en los tratamientos de combinación o alternados incluyen:

126

(1) Interferones, incluyendo interferón-alfa-2a ó 2b, e interferón-alfa-2a ó 2b pegilado (PEG), por ejemplo:

(a) Intron-A®, interferón-alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);

(b) PEG-Intron®, peginterferón-alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);

(c) Roferon®, interferón-alfa-2a recombinante (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);

(d) Pegasys®, peginterferón-alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);

(e) Berefor®, interferón-alfa-2 disponible (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT);

(f) Sumiferon®, una mezcla purificada de interferones alfa naturales (Sumitomo, Japón);

(g) Wellferon®, interferón-alfa-n1 linfoblastoide (GlaxoSmithKline);

(h) Infergen®, interferón alfa en consenso (InterMune Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA);

(i) Alferon®, una mezcla de interferones alfa naturales (Interferon Sciences, and Purdue Frederick Co., CT);

(j) Viraferon®;

(k) Interferón alfa en consenso de Amgen, Inc., Newbury Park, CA.

Otras formas de interferón incluyen: interferón beta, gamma, tau, y omega, tales como Rebif (interferón-α-1a) por Serono, Omniferon (interferón natural) por Viragen, REBIF (interferón-β-1a) por Ares-Serono, Interferón Omega por BioMedicines; Interferón-Alfa Oral por Amarillo Biosciences; un interferón conjugado con un polímero soluble en agua o con una albúmina humana, por ejemplo Albuferón (Human Genome Sciences), un agente anti-viral, un interferón en consenso, o interferón-tau ovino ó bovino.

Los conjugados de interferón con un polímero soluble en agua pretenden incluir en especial los conjugados con homopolímeros de poli-óxido de alquileno, tales como polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicoles, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloques de los mismos. Como una alternativa para los polímeros basados en poli-óxido de alquileno, se pueden utilizar efectivamente los materiales no antigénicos, tales como dextrano, polivinil-pirrolidonas, poli-acrilamidas, poli-alcoholes vinílicos, polímeros basados en carbohidratos, y similares. Debido a que la modificación polimérica reduce suficientemente la respuesta antigénica, el interferón extraño no necesita ser completamente autólogo. El interferón utilizado para preparar los conjugados poliméricos se puede preparar a partir de un extracto de mamífero, tal como interferón humano, de rumiante, o bovino, o se puede producir de una manera recombinante. Se prefieren los conjugados de interferón con polietilenglicol, también conocidos como

127

interferones pegilados.

(2) Ribavirina, tal como ribavirina (1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) de Valeant Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA); Rebetol® de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, y Copegus® de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ; y los nuevos análogos de ribavirina en desarrollo, tales como Levovirina y Viramidina por Valeant,

(3) Derivados de tiazolidina, que muestran una inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y el sustrato NS5A/5B (Sudo K. y colaboradores, *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), en especial el compuesto RD-1-6250, que posee una fracción de cinamoílo fusionada sustituida con una cadena de alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193;

(4) Tiazolidinas y benzalidinas identificadas en Kakiuchi N. y colaboradores, *J. FEBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. y colaboradores, *Analytical Biochemistry,* 1997, 247, 242-246;

(5) Una fenantren-quinona que posee actividad contra la proteasa en un ensayo de SDS-PAGE y de auto-radiografía aislada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces sp.*, Sch 68631 (Chu M. y colaboradores, *Tetrahedron Letters,* 1996, 37, 7229-7232), y Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad de cintilación (Chu M. y colaboradores, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9,

1949-1952);

(6) Inhibidores de proteasa.

Los ejemplos incluyen los inhibidores de proteasa NS3 basados en sustrato (Attwood y colaboradores, *Antiviral peptide derivatives,* Publicación del TCP Número WO98/22496, 1998; Attwood y colaboradores, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood y colaboradores, *Preparation and use of amino acid derivative as anti-viral agents,* Publicación de Patente Alemana Número DE 19914474; Tung y colaboradores, *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease;* Publicación del TCP Número WO98/17679), incluyendo alfa-quetoamidas e hidrazino-ureas, y se están investigando los inhibidores que terminan en un electrófilo, tales como ácido borónico o fosfonato (Llinas-Brunet y colaboradores, *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, Patente Internacional del TCP Número WO99/07734).

También se están investigando los inhibidores de proteasa NS3 no basados en sustrato, tales como los derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. y colaboradores, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238 643-647; Sudo K. y colaboradores, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy,* 1998, 9, 186), incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido sobre la amida con una cadena de 14 átomos de carbono, y el último que procesa un grupo *para*-fenoxi-fenilo.

Sch 68631, una fenantren-quinona, es un inhibidor

de proteasa del virus de hepatitis C (HCV) (Chu M. y colaboradores, *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). En otro ejemplo por los mismos autores, Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, se identificó como un inhibidor de proteasa (Chu M. y colaboradores, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). Se ha alcanzado una potencia nanomolar contra la enzima proteasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV) mediante el diseño de inhibidores selectivos basados en la macromolécula eglina c. La eglina c, aislada de la sanguijuela, es un potente inhibidor de varias proteasas de serina, tales como las proteasas A y B de *S. griseus*, ∀-quimiotripsina, quimasa, y subtilisina. Qasim M. A. y colaboradores, *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

Las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica que dan a conocer proteasa para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) incluyen, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,004,933 a Spruce y colaboradores (incorporada a la presente como referencia en su totalidad), que da a conocer una clase de inhibidores de proteasa de cisteína para inhibir la endopeptidasa 2 del virus de hepatitis C (HCV); la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,990,276 a Zhang y colaboradores (incorporada a la presente como referencia en su totalidad), que da a conocer inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de hepatitis; la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,538,865 a Reyes y colaboradores (incorporada a la presente como referencia en su totalidad). Los

péptidos como inhibidores de proteasa de serina NS3 del virus de hepatitis C (HCV) se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/008251 a Corvas International, Inc., y en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/08187 y WO 02/008256 a Schering Corporation (incorporadas a la presente como referencia en su totalidad). Los tripéptidos inhibidores del virus de hepatitis C (HCV) se dan a conocer en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,534,523, 6,410,531 y 6,420,380 a Boehringer Ingelheim, y en la Publicación Internacional Número WO 02/060926 a Bristol Myers Squibb (incorporadas a la presente como referencia en su totalidad). Los péptidos de diarilo como inhibidores de proteasa de serina NS3 del virus de hepatitis C (HCV) se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/48172 a Schering Corporation (incorporada a la presente como referencia). Las imidazolidinonas como inhibidores de la proteasa de serina NS3 del virus de hepatitis C (HCV), se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/18198 a Schering Corporation, y en la Publicación Internacional Número WO 02/48157 a Bristol Myers Squibb (incorporadas a la presente como referencia en su totalidad). La Publicación Internacional Número WO 98/17679 a Vertex Pharmaceuticals, y la Publicación Internacional Número WO 02/48116 a Bristol Myers Squibb, también dan a conocer inhibidores de proteasa del virus de hepatitis C (HCV) (incorporadas a la presente como referencia en su totalidad).

Los inhibidores de proteasa de serina HCV NS3-

4A, incluyendo BILN 2061 por Boehringer Ingelheim, VX-950 por Vertex, SCH 6/7 por Schering-Plough, TMC-435350 (Tibotec / Johnson & Johnson), y otros compuestos que están actualmente en desarrollo pre-clínico;

Los inhibidores de proteasa NS3 basados en sustrato, incluyendo alfa-quetoamidas e hidrazino-ureas, y los inhibidores que terminan en un electrófilo, tal como un ácido borónico o fosfonato; los inhibidores de proteasa NS3 no basados en sustrato, tales como los derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida, incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido sobre la amida con una cadena de 14 átomos de carbono, y el último que procesa un grupo *para*-fenoxi-fenilo, y Sch68631, una fenantren-quinona, un inhibidor de proteasa del virus de hepatitis C (HCV).

Sch 351633, aislado a partir del hongo *Penicillium griseofulvum*, se identificó como un inhibidor de proteasa. Eglina c, aislada de la sanguijuela, es un potente inhibidor de varias proteasas de serina, tales como las proteasas A y B de *S. griseus*, a-quimiotripsina, quimasa, y subtilisina.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6004933 (incorporada a la presente como referencia en su totalidad) da a conocer una clase de inhibidores de proteasa de cisteína que inhiben la endopeptidasa 2 del virus de hepatitis C (HCV); los inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV) (pat), los tripéptidos inhibidores del virus de hepatitis C (HCV) (pat), los péptidos de diarilo, tales como los

inhibidores de proteasa de serina NS3 del virus de hepatitis C (HCV) (pat), las imidazolindionas como inhibidores de proteasa de serina NS3 del virus de hepatitis C (HCV) (pat).

Tiazolidinas y benzanilidas (ref). Los derivados de tiazolidina que muestran una inhibición relevante en un ensayo de HPLC en fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y el sustrato de NS5A/5B, en especial el compuesto RD-16250 que posee una fracción de cinamoílo fusionada sustituida con una cadena de alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193.

Los inhibidores de NS5A del virus de hepatitis C (HCV), incluyendo BMS-790052 por Bristol-Myers Squibb, y otros compuestos, están actualmente en desarrollo pre-clínico.

La fenantren-quinona que posee actividad contra la proteasa en un ensayo de SDS-PAGE y de auto-radiografía aislada a partir del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces sp.*, Sch68631 y Sch351633, aislados del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad de cintilación.

(7) Los inhibidores de nucleósido y no de nucleósido de la polimerasa de ARN dependiente del ARN de NS5B del virus de hepatitis C (HCV), tales como la ribofuranosil-citidina del éster de 2'-C-metil-3'-O-L-valina (Idenix), como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 2004/002422 A2 (incorporada a la presente como referencia en su totalidad), R803 (Rigel), JTK-003 (Japan Tabacco), HCV-806 (ViroPharma/Wyeth), y otros compuestos que están actualmente en desarrollo pre-clínico;

130

Gliotoxina (ref), y el producto natural cerulenina;

2'-fluoro-nucleósidos;

Otros análogos de nucleósidos, como se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO 01/90121, WO 01/92282, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,812,219, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

Idenix Pharmaceuticals da a conocer el uso de nucleósidos ramificados en el tratamiento de flavivirus (incluyendo el virus de hepatitis C (HCV)) y pestivirus, en las Publicaciones Internacionales Números WO 01/90121 y WO 01/92282 (incorporadas a la presente como referencia en su totalidad). De una manera específica, un método para el tratamiento de infección por hepatitis C (y flavivirus y pestivirus) en seres humanos y en otros animales huéspedes, se da a conocer en las publicaciones de Idenix, que incluye administrar una cantidad efectiva de un nucleósido B-D ó B-L 1', 2', 3', ó 4'-ramificado biológicamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable o pro-fármaco del mismo, administrado ya sea solo o en combinación con otro agente anti-viral, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunos nucleósidos B-D ó B-L 1', 2', 3', ó 4'-ramificados biológicamente activos preferidos, incluyendo Telbivudina, se describen en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,395,716 y 6,875,751, cada una de las cuales se incorpora a la presente como

referencia.

Otras solicitudes de patente que dan a conocer el uso de ciertos análogos de nucleósido para tratar el virus de hepatitis C (HCV) incluyen: PCT/CA00/01316 (WO 01/32153; presentada el 3 de noviembre de 2000), y PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; presentada el 19 de febrero de 2001), presentadas por BioChem Pharma, Inc. (ahora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; presentada el 18 de enero de 2002), y PCT/US02/03086 (WO 02/057287; presentada el 18 de enero de 2002), presentadas por Merck & Co., Inc., PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; publicada el 21 de agosto de 2001), presentada por Roche, y las Publicaciones del TCP Números WO 01/79246 (presentada el 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (presentada el 18 de octubre de 2001), y WO 02/48165 por Pharmasset, Ltd. (las divulgaciones de las cuales se incorporan a la presente como referencia en su totalidad).

La Publicación del TCP Número WO 99/43691 a Emory University (incorporada a la presente como referencia en su totalidad), titulada como "2'-fluoro-nucleósidos", da a conocer el uso de ciertos 2'-fluoro-nucleósidos para tratar el virus de hepatitis C (HCV).

Eldrup y colaboradores (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (27 de abril de 2003, Savannah, GA)), describieron la relación de actividad-estructura de los nucleósidos 2'-modificados

131

para la inhibición del virus de hepatitis C (HCV).

Bhat y colaboradores (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International conference on Antiviral Research (27 de abril de 2003, Savannah, GA); p A75) describe la síntesis y las propiedades farmacocinéticas de los análogos de nucleósido como posibles inhibidores de la réplica del ARN del virus de hepatitis C (HCV). Los autores reportan que los nucleósidos 2'-modificados demuestran una potente actividad inhibidora en los ensayos de replicones basados en células.

Olsen y colaboradores (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (27 de abril de 2003, Savannah, Ga) p A76), también describieron los efectos de los nucleósidos 2'-modificados sobre la réplica del ARN del virus de hepatitis C (HCV).

(8) Inhibidores de polimerasa de nucleótidos y gliotoxina (Ferrari R. y colaboradores, *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654), y el producto natural cerulenina (Lohmann V. y colaboradores, *Virology*, 1998, 249, 108-118);

(9) Inhibidores de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), tales como VP_50406 por ViroPhama, y los compuestos de Vertex. Otros inhibidores de helicasa (Diana G. D. y colaboradores, *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,633,358 (incorporada a la presente como referencia en su totalidad); Diana G.

D. y colaboradores, *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, Publicación del TCP Número WO 97/36554);

(10) Oligo-desoxinucleótidos de fosforotioato anti-sentido (S-ODN) complementarios para los estiramientos de secuencia en la región no codificante 5' (NCR) del virus (Alt M. y colaboradores, *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' de la región no codificante, y los nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante del núcleo del ARN del virus de hepatitis C (HCV) (Alt M. y colaboradores, *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. y colaboradores, *Journal of Cellular Physiology*, 199, 181, 251-257); tales como ISIS 14803 por Isis Pharm/Elan, anti-sentido por Hybridon, anti-sentido por AVI BioPharma;

(11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N. y colaboradores, *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C,* Publicación de Patente Japonesa Número JP-08268890; Kai Y. y colaboradores, *Prevention and treatment of viral diseases*, Publicación de Patente Japonesa Número JP-10101591), tales como ISIS 14803 por Isis Pharm/Elan, el inhibidor IRES por Anadys, los inhibidores IRES por Immusol, la química de ARN dirigida por PCT Therapeutics;

(12) Ribozimas, tales como las ribozimas resistentes a nucleasa (Maccjak, D. J. y colaboradores, *Hepatology* 1999, 30, extracto 995), y aquéllas mencionadas en la Patente de los Estados

132

Unidos de Norteamérica Número 6,043,077 a Barber y colaboradores, y en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,869,253 y 5,610,054 a Draper y colaboradores (incorporadas a la presente como referencia en su totalidad), por ejemplo HEPTAZYME por RPI;

(13) El ARNsi dirigido contra el genoma del virus de hepatitis C (HCV);

(14) El inhibidor de la réplica del virus de hepatitis C (HCV) de cualesquiera otros mecanismos, tales como mediante VP50406ViroPharma/Wyeth, inhibidores de Achillion, Arrow;

(15) Un inhibidor de otros objetivos en el ciclo de vida del virus de hepatitis C (HCV), incluyendo la entrada viral, el ensamble, y la maduración;

(16) Un agente inmuno-modulador, tal como un inhibidor de IMPDH, ácido micofenólico, una sal o un pro-fármaco del mismo, micofenolato de sodio o micofenolato-mofetil, o Merimebodid (VX-497); timosina-alfa-1 (Zadaxin, por SciClone); o un agonista del receptor S1P, por ejemplo FTY720, o un análogo del mismo, opcionalmente fosforilado;

(17) Un agente anti-fibrótico, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, imatinib (Gleevec), IP-501 por Indevus, e interferón gamma 1b de InterMune;

(18) Una vacuna terapéutica por Intercell, Epimmune/ Genecor, Merix, Tripep (Chron-VacC), inmunoterapia (Therapore) por Avant, terapia de células-T por CellExSys, anticuerpo monoclonal

XTL-002 por STL, ANA 246 y ANA 246BY por Anadys;

(19) Otros compuestos varios, incluyendo 1-amino-alquil-ciclohexanos (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,034,134 a Gold y colaboradores), lípidos de alquilo (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,922,757 a Chojkier y colaboradores), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,922,757 a Chojkier y colaboradores), amantadina, ácidos biliares (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,846,99964 a Ozeki y colaboradores), ácido N-(fosfono-acetil)-L-aspártico, (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,830,905 a Diana y colaboradores), bencen-dicarboxamidas (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,633,388 a Diane y colaboradores), derivados de poli-ácido adenílico (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,496,546 a Wang y colaboradores), 2',3'-didesoxi-inosina (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,026,687 a Yarchoan y colaboradores), bencimidazoles (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,891,874 a Colacino y colaboradores), extractos de plantas (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,837,257 a Tsai y colaboradores, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,725,859 a Omer y colaboradores, y Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,056,961), y piperidinas (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,830,905 a Diana y colaboradores); las divulgaciones de las cuales se incorporan a la

733

presente como referencia en su totalidad. También, escualeno, telbivudina, ácido N-(fosfono-acetil)-L-aspártico, bencen-di-carboxamidas, derivados de poli-ácido adenílico, inhibidores de glicosilación, y agentes citoprotectores no específicos que bloquean la lesión celular causada por infección por virus.

(20) Cualquier otro compuesto actualmente en desarrollo pre-clínico o clínico para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV), incluyendo Interleucina-10 (Schering-Plough), AMANTADINE (Symmetrel) por Endo Labs Solvay, inhibidor de caspasa IDN-6556 por Idun Pharma, HCV/MF59 por Chiron, CIVACIR (Inmunoglobulina de Hepatitis C) por NABI, CEPLENE (dicloruro de histamina) por Maxim, IDN-6556 por Idum PHARM, T67, un inhibidor de beta-tubulina, por Tularik, una vacuna terapéutica dirigida a E2 por Innogenetics, FK788 por Fujisawa Helathcare, IdB1016 (Siliphos, fitosoma de silibin-fosfatidil-colina oral), inhibidor de fusión por Trimeris, Dication por Immtech, hemopurificador por Aethlon Medical, UT 231B por United Therapeutics.

(21) Antagonistas de análogos de nucleósido de purina de TIR7 (receptores tipo toll) desarrollados por Anadys, por ejemplo Isotorabina (ANA_245) y su pro-fármaco (ANA975), los cuales se describen en las Solicitudes Europeas Números EP348446 y EP636372, en las Publicaciones Internacionales Números WO2004/108687, WO2005/12288, y WO2006/076529, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6/973322, cada una de las cuales se incorpora como referencia.

(22) Inhibidores no de nucleósidos desarrollados por Genelabs, y descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO2004/108687, WO2005/12288, y WO2006/076529, cada una de las cuales se incorpora como referencia.

(23) Otros co-agentes (por ejemplo, compuestos no inmunomoduladores o inmunomoduladores) que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de esta invención incluyen, pero no se limitan a, los especificados en la Publicación Internacional Número WO 02/18369 y en la Publicación Internacional Número WO2008021927A2 (por ejemplo, BMS-790052), y las estructuras de estos compuestos se incorporan a la presente como referencia.

Los métodos de esta invención también pueden involucrar la administración de otro componente que comprenda un agente adicional seleccionado a partir de un agente inmunomodulador; un agente anti-viral; un inhibidor de la proteasa del virus de hepatitis C (HCV); un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida del virus de hepatitis C (HCV); un inhibidor del citocromo P450; o combinaciones de los mismos.

De conformidad con lo anterior, en otra modalidad, esta invención proporciona un método que comprende administrar un compuesto de la invención y otro agente anti-viral, de preferencia un agente contra el virus de hepatitis C (HCV). Estos agentes anti-virales incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, tales como los interferones α, β, y δ, compuestos de interferón-a derivados pegilados, y timosina; otros agentes anti-virales, tales

como ribavirina, amantadina, y telbivudina; otros inhibidores de proteasas de hepatitis C (inhibidores de NS2-NS3 e inhibidores de NS3-NS4A); inhibidores de otros objetivos en el ciclo de vida del virus de hepatitis C (HCV), incluyendo inhibidores de helicasa, polimerasa, y metaloproteasa; inhibidores de la entrada del ribosoma interno; inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo, los compuestos de las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,807,876; 6,498,178; 6,344,465; 6,054,472; las Publicaciones Internacionales Números WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331, y el ácido micofenólico y sus derivados, e incluyendo, pero no limitándose a, VX-497, VX-148, y/o VX-944), o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona, en aspectos todavía adicionales:

- Una combinación farmacéutica que comprende: a) un primer agente que es un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I ó cualesquiera sub-fórmulas de la misma, y b) un co-agente, por ejemplo un segundo agente de fármaco como se define anteriormente.

- Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I ó cualesquiera sub-fórmulas de la misma, y un co-

agente, por ejemplo un segundo agente de fármaco como se define anteriormente.

Los términos "co-administración" o "administración combinada", o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración o al mismo tiempo. Las combinaciones fijas también están dentro del alcance de la presente invención. La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado un efecto benéfico, por ejemplo un efecto terapéutico sinérgico, comparándose con una monoterapia aplicando solamente uno de sus ingredientes farmacéuticamente activos.

Cada componente de una combinación de acuerdo con esta invención se puede administrar por separado, junto, o en cualquier combinación del mismo. Como es reconocido por los practicantes expertos, las dosificaciones del interferón típicamente se miden en Unidades Internacionales (por ejemplo, de aproximadamente 4 millones de Unidades Internacionales a aproximadamente 12 millones de Unidades Internacionales).

Si se selecciona un agente adicional a partir de otro inhibidor del citocromo P450, por consiguiente, el método emplearía dos o más inhibidores del citocromo P450. Cada componente se puede administrar en una o más formas de dosificación. Cada forma de dosificación se puede administrar al paciente en cualquier orden.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. De una manera alternativa, para reducir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación, y el agente adicional se puede formular junto en otra forma de dosificación. Cualesquiera formas de dosificación separadas se pueden administrar al mismo tiempo o en diferentes tiempos.

De una manera alternativa, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en la presente. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación, o en una sola composición.

Uso en los trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV)

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV), por ejemplo, como fármacos para tratar la infección por el virus de hepatitis C (HCV).

El término "uso" incluye a cualquiera o más de las siguientes modalidades de la invención, respectivamente: el uso en

el tratamiento de los trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV); el uso para la elaboración de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo en la elaboración de un medicamento; métodos de uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y compuestos de la invención para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se menciona de otra manera. En particular, las enfermedades que se van a tratar, y por lo tanto las preferidas para la utilización de un compuesto de la presente invención, se seleccionan a partir de los trastornos asociados con el virus de hepatitis C (HCV), incluyendo las correspondientes a infección por el virus de hepatitis C (HCV), así como las enfermedades que dependan de la actividad de una o más de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, o un complejo de NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A ó NS5A-NS5B. El término "uso" incluye además las modalidades de las composiciones de la presente que se enlazan con una proteína del virus de hepatitis C (HCV) suficientemente para servir como rastreadores o marcas, de tal manera que, cuando se acoplan con un flúor o una marca, o se hacen radioactivos, se pueden utilizar como un reactivo de investigación o como un agente de diagnóstico o de toma de imágenes.

En ciertas modalidades, se utiliza un compuesto de la

presente invención para el tratamiento de las enfermedades asociadas con el virus de hepatitis C (HCV), y el uso del compuesto de la presente invención como un inhibidor de cualquiera o más virus de hepatitis C (HCV). Se prevé que un uso puede ser el tratamiento o la inhibición de una o más cepas del virus de hepatitis C (HCV).

Ensayos

La inhibición de la actividad del virus de hepatitis C (HCV) se puede medir empleando un número de ensayos disponibles en este campo. Un ejemplo de estos ensayos se puede encontrar en Anal Biochem. 1996240(1):60-7; el cual se incorpora como referencia en su totalidad. Los ensayos para medir la actividad del virus de hepatitis C (HCV) también se describen en la sección experimental que se encuentra más adelante.

Procedimiento Sintético

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles, empleando los procedimientos conocidos por los expertos en este campo, incluyendo cualquiera o más de las siguientes condiciones, sin limitación:

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales por parte de estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y

sus reacciones de disociación, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como, por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005, 41627 pp. (URL: http://www.science-of-synthesis.com (Versión Electrónica, 48 Volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H. D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de

137

acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Condiciones generales del proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados a través de toda esta divulgación.

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluyendo las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, los solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los

disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H^+, dependiendo de la naturaleza de la reacción, y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos en Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 2005.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, ésteres, tales como éteres alifáticos,

por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina ó N-metil-pirrolidin-2-ona, anhidridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o, por ejemplo, sus cristales pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, se utiliza como material de partida, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en

la forma de una sal, o un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.

Ejemplificación de la Invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no deben interpretarse para limitar el alcance de la invención. La demostración de eficacia en estos ensayos es predictiva de la eficacia en los sujetos.

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en la materia, como se muestra en los siguientes Ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	Acetilo.
ACN	Acetonitrilo.
AcOEt / EtOAc	Acetato de etilo.
AcOH	Ácido acético.
ac	Acuoso.

139

Ar	Arilo.
Bn	Bencilo.
Bu	Butilo (nBu = n-butilo, tBu = terbutilo).
CDI	Carbonil-di-imidazol.
CH_3CN	Acetonitrilo.
DBU	1,8-diazabiciclo-[5.4.0]-undec-7-eno.
DCE	1,2-dicloro-etano.
DCM	Dicloro-metano.
DIPEA	N-etil-di-isopropil-amina.
DMAP	Dimetil-amino-piridina.
DMF	N,N'-dimetil-formamida.
DMSO	Sulfóxido de dimetilo.
EI	Ionización por electroaspersión.
Et_2O	Dietil-éter.
Et_3N	Trietil-amina.
Éter	Dietil-éter.
EtOH	Etanol.
FC	Cromatografía por evaporación instantánea.
h	Hora(s).
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzo-triazol-1-il)-N,N,N'N'-tetrametil-uronio.
HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio.
HCl	Ácido clorhídrico.

HOBt	1-hidroxi-benzotriazol.
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento.
H_2O	Agua.
L	Litro(s).
LC-MS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas.
Me	Metilo.
MeI	Yodo-metano.
MeOH	Metanol.
mg	Miligramos.
min	Minuto(s).
mL	Mililitros.
MS	Espectrometría de masas.
Pd/C	Paladio sobre carbón.
PG	Grupo protector.
Ph	Fenilo.
Prep	Preparación.
Rf	Proporción de frentes.
RP	Fase inversa.
Rt	Tiempo de retención.
rt	Temperatura ambiente.
SiO_2	Gel de sílice.
TBAF	Fluoruro de tetrabutil-amonio.
TEA	Trietil-amina.

140

TFA	Ácido trifluoro-acético.
THF	Tetrahidrofurano.
TLC	Cromatografía de capa delgada.

Métodos de HPLC:

Método A:

HPLC

Instrumento:	Sistema Agilent.
Columna:	Zorbax Eclipse XDB-C18, 1.8 micras, 2.1 x 50 milímetros, flujo: 1 mililitro/minuto
Solvente:	CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento)
Gradiente:	0-0.8 minutos: del 10 al 95 por ciento de CH_3CN, 0.8-1.2 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 1.2-1.6 minutos del 95 por ciento al 10 por ciento de CH_3CN

Método A2:

HPLC

Instrumento:	Sistema Agilent
Columna:	MN Nucleosil C18HD CC70, 4 micras, 2.1 x 50 milímetros, flujo: 1 mililitro/minuto
Solvente:	CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento)
Gradiente:	0-6 minutos: del 20 al 100 por ciento de CH_3CN, 6-7.5 minutos: 100 por ciento de CH_3CN, 7.5-8.0 minutos: del 100 al 20 por ciento de CH_3CN

Método A3:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Agilent Eclipse, 1.8 micras, 4.6 x 50 milímetros, flujo: 1 mililitro/minuto

Solvente: CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-6 minutos: del 20 al 100 por ciento de CH_3CN, 6-7.5 minutos: 100 por ciento de CH_3CN, 7.5-8.0 minutos: del 100 al 20 por ciento de CH_3CN

Método A4:

LCMS

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Inertsil C8-3; 3.0 x 30 milímetros; tamaño de partículas de 3 micras, flujo: 2 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN, H_2O (formato de amonio 5 mM)

Gradiente: 0-1.7 minutos: del 5 al 95 por ciento de CH_3CN, sostenimiento durante 0.3 minutos, 2-2.1 minutos: del 95 al 5 por ciento de CH_3CN

Método A5:

LCMS

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Inertsil ODS-3; 3.0 x 30 milímetros; tamaño de partículas de 3 micras, flujo: 2 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN, H_2O (formato de amonio 5 mM)

14/

Gradiente: 0-1.7 minutos: del 20 al 95 por ciento de CH_3CN, sostenimiento durante 0.3 minutos, 2-2.1 minutos del 95 al 20 por ciento de CH_3CN

Método A6:

LCMS

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Waters Atlantis dC18; 4.6 x 150 milímetros; tamaño de partículas de 5 micras, flujo: 1.41 mililitros/ minuto

Solvente: CH_3CN (0.07 por ciento TFA), H_2O (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-19 minutos: del 5 al 95 por ciento de CH_3CN, sostenimiento durante 0.8 minutos

Método B:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Waters Symmetry C18, 3.5 micras, 2.1 x 50 milímetros, flujo: 0.6 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-3.5 minutos: del 20 al 95 por ciento de CH_3CN, 3.5-5 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 5.5-5.55 minutos del 95 por ciento al 20 por ciento de CH_3CN

Método C:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: MN Nucleosil C18HD CC70, 4 micras, flujo: 0.6 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-3.5 minutos: del 20 al 95 por ciento de CH_3CN, 3.5-5 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 5.5-5.55 minutos del 95 por ciento al 20 por ciento de CH_3CN, 5.55-6 minutos: 20 por ciento de CH_3CN

Método D:

HPLC

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Waters SunFire, 2.5 micras, 3 x 30 milímetros, flujo: 1.4 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-2.5 minutos: del 10 al 98 por ciento de CH_3CN, 2.5-3.2 minutos: 98 por ciento de CH_3CN, 3.2-3.21 minutos: del 98 por ciento al 10 por ciento de CH_3CN, 3.21-3.25 minutos: 10 por ciento de CH_3CN

142

Método E:

LCMS

Instrumento:	Sistema Agilent
Columna:	Waters SunFire, 2.5 micras, 3 x 30 milímetros, flujo: 1.4 mililitros/minuto
Solvente:	CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)
Gradiente:	0-2.5 minutos: del 10 al 98 por ciento de CH_3CN, 2.5-3.2 minutos: 98 por ciento de CH_3CN, 3.2-3.21 minutos: del 98 por ciento al 10 por ciento de CH_3CN, 3.21-3.25 minutos: 10 por ciento de CH_3CN

Método F:

LCMS

Instrumento:	Sistema Agilent
Columna:	Waters SunFire, 2.1 x 50 milímetros, flujo: 0.6 mililitros/minuto
Solvente:	CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)
Gradiente:	0-2.5 minutos: del 10 al 98 por ciento de CH_3CN, 2.5-3.2 minutos: 98 por ciento de CH_3CN, 3.2-3.21 minutos: del 98 por ciento al 10 por ciento de CH_3CN, 3.21-3.25 minutos: 10 por ciento de CH_3CN

Método G:

LCMS

Instrumento:	Sistema Agilent
Columna:	Halo C18, 2.7 micras, 2.1 x 30 milímetros, flujo: 1.1 mililitros/minuto
Solvente:	CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)
Gradiente:	0-2 minutos: del 5 al 95 por ciento de CH_3CN, 2-2.6 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 2.6-2.65 minutos: del 95 por ciento al 5 por ciento de CH_3CN, 2.65-3 minutos: 5 por ciento de CH_3CN

Método H:

LCMS

Instrumento:	Sistema Agilent
Columna:	YMC ODS, 2.5 micras, 2.1 x 50 milímetros, flujo: 0.6 mililitros/minuto
Solvente:	CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)
Gradiente:	0-3.5 minutos: del 20 al 95 por ciento de CH_3CN, 3.5-5.5 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 5.5-5.55 minutos: del 95 por ciento al 20 por ciento de CH_3CN, 5.55-6 minutos: 20 por ciento de CH_3CN

Método I:

LCMS

Instrumento:	Sistema Agilent

Columna: Waters Atlantis, 2.1 x 30 milímetros, flujo: 0.6 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-2.5 minutos: del 20 al 95 por ciento de CH_3CN, 2.5-4.5 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 4.5-4.55 minutos: del 95 por ciento al 20 por ciento de CH_3CN, 4.55-5 minutos: 20 por ciento de CH_3CN

Método I2:

LCMS

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Waters Atlantis, 2.1 x 30 milímetros, flujo: 0.6 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-2.5 minutos: del 5 al 95 por ciento de CH_3CN, 2.5-4.5 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 4.5-4.55 minutos: del 95 por ciento al 5 por ciento de CH_3CN, 4.55-5 minutos: 5 por ciento de CH_3CN

Método I3:

LCMS

Instrumento: Sistema Agilent

Columna: Waters Atlantis, 3.0 micras, 2.1 x 30 milímetros, flujo: 0.6 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-3.5 minutos: del 20 al 95 por ciento de CH_3CN, 3.5-4.5 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 4.5-4.55 minutos: del 95 por ciento al 20 por ciento de CH_3CN, 4.55-5 minutos: 20 por ciento de CH_3CN

Método J:

MS

Instrumento: Sistema Agilent

Método: Inyección de Flujo

Detección: API-ES, positivo/negativo

Método K:

HPLC de preparación

Instrumento: Sistema Gilson

Columna: Waters C18 ODB, 5 micras, 50 x 19 milímetros

Solvente: CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento); H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)

Método L:

HPLC de preparación

Instrumento: Gilson

Columna: Sun-Fire prep C18 OBD 5 micras, Columna: 19 x 50 milímetros (flujo: 20 mililitros/minuto), o Columna: 30 x 100 milímetros (flujo: 40 mililitros/minuto)

Solvente: CH_3CN (CF_3CO_2H al 0.1 por ciento), y H_2O

149

(CF_3CO_2H al 0.1 por ciento)

Gradiente: 0-20 minutos: del 5 al 100 por ciento de CH_3CN

Método M:

UPLC-MS

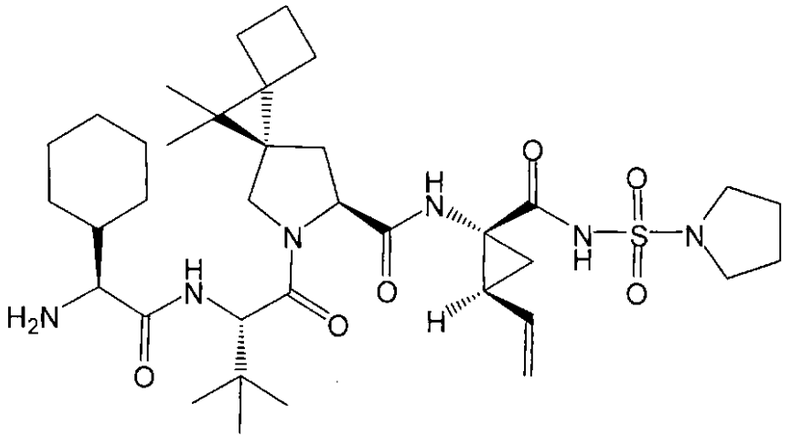
Instrumento: Waters

Columna: Waters Atlantis, 2.1 x 30 milímetros, flujo: 0.6 mililitros/minuto

Solvente: CH_3CN (HCO_2H al 0.1 por ciento), H_2O (HCO_2H al 0.1 por ciento)

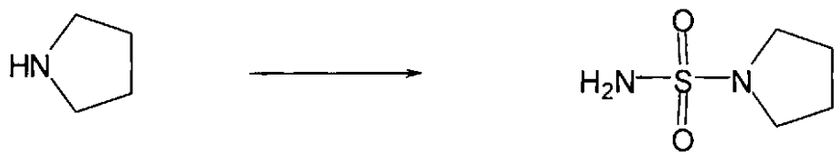
Gradiente: 0-2.5 minutos: del 20 al 95 por ciento de CH_3CN, 2.5-4.5 minutos: 95 por ciento de CH_3CN, 4.5-4.55 minutos: del 95 por ciento al 20 por ciento de CH_3CN, 4.55-5 minutos: 20 por ciento de CH_3CN

Preparación del Intermediario I:



Intermediario I

Paso 1a:

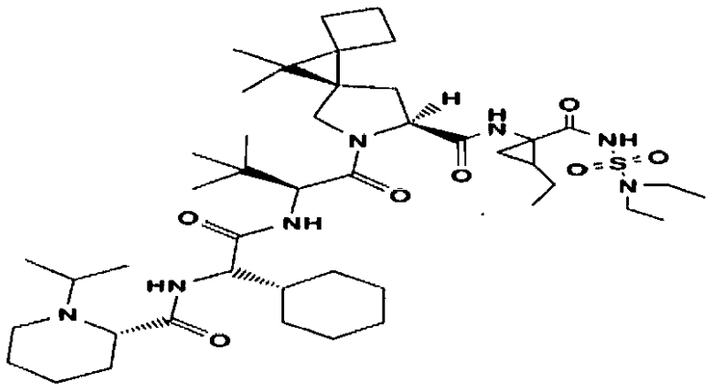


Compuesto 1a

Una suspensión de N-(terbutoxi-carbonil)-N-[4-(dimetil-azanio-iliden)-1,4-dihidro-piridin-1-il-sulfonil]-azanida (3 gramos; 9.955 mili-moles) preparada de acuerdo con el procedimiento de Winum y colaboradores (*Organic Letters* **2001**, *3*, 2241) en dicloro-metano (24 mililitros), se trató con pirrolidina (0.864 mililitros; 10.453 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se pasó por cromatografía mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/EtOAc, 100:1), para dar la amida del ácido [N-(terbutoxi-carbonil)]-pirrolidin-1-sulfónico. TLC: Rf (DCM/EtOAc, 100:1) = 0.40. Una solución de la amida del ácido [N-(terbutoxi-carbonil)]-pirrolidin-1-sulfónico (57.09 gramos; 223 milimoles) en dicloro-metano (450 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (120 mililitros; 1.56 moles), y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite residual se trituró con di-isopropil-éter. El polvo resultante se lavó con di-isopropil-éter, y se secó bajo un alto vacío, para proporcionar el compuesto 1a. TLC: Rf (DCM/EtOAc, 50:1) = 0.10.

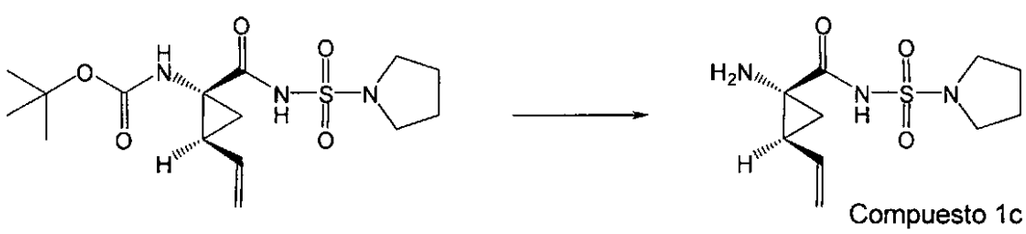
145

Paso 1b:



Una solución del ácido (1R,2S)-1-terbutoxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropan-carboxílico preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional Número WO2000/09558 (8.24 gramos; 36.3 milimoles) en tetrahidrofurano (160 mililitros) se trató con 1,1'-carbonil-di-imidazol (9.09 gramos; 54.4 milimoles), y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con el compuesto 1a (7.62 gramos; 50.8 milimoles), seguido por DBU (8.28 gramos; 54.4 milimoles). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se absorbió en dicloro-metano, y se lavó con una solución acuosa saturada de $KHSO_4$ (3 veces). Las fases acuosas se extrajeron con dicloro-metano, los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc, 4:1), para dar el compuesto 1b. LCMS (método F) Rt = 3.21 minutos; MS (método J): M/z = 358 [M-1].

Paso 1c:

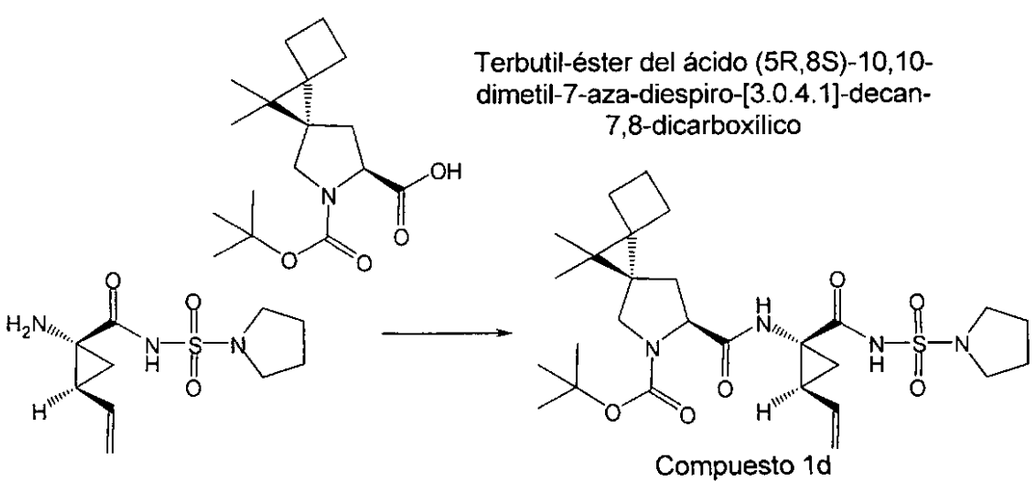


Compuesto 1c

El compuesto 1b (7.84 gramos; 21.81 milimoles) se trató con HCl 4N en dioxano (84 mililitros) a temperatura ambiente. Después de 1.5 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo un alto vacío, para dar el compuesto 1c como su sal de clorhidrato. LCMS (método E) Rt = 1.10 minutos; MS (método J): M/z = 260 [M+1].

Paso 1d:

Terbutil-éster del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-diespiro-[3.0.4.1]-decan-7,8-dicarboxílico

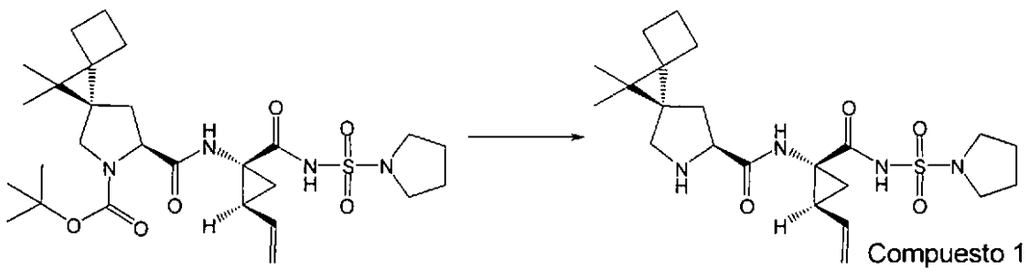


Compuesto 1d

146

El 7-terbutil-éster del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-7,8-dicarboxílico se prepara mediante el procedimiento proporcionado en la página 113, línea 12 a la página 114, línea 7 de la Solicitud Internacional de Patente Pendiente Número PCT/EP08/063460, cuyo pasaje se incorpora expresamente a la presente como referencia. Una solución del clorhidrato del compuesto 1c (1.363 gramos; 4.01 milimoles), y 7-terbutil-éster del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-7,8-dicarboxílico (1.24 gramos; 4.01 milimoles) en N,N'-dimetil-formamida (20 mililitros), se trató con di-isopropil-etil-amina (2.745 mililitros; 16.03 milimoles), se enfrió a 0°C, y se trató con HBTU (1.9 gramos; 5.01 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 19 horas, se dividió entre agua y EtOAc: Los orgánicos se lavaron en secuencia con $KHSO_4$ acuoso saturado, $NaCO_3$ y agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH, 50:1), para dar el compuesto 1d. TLC: Rf (DCM/MeOH, 98:2) = 0.28; MS (método J): M/z = 549 [M-1].

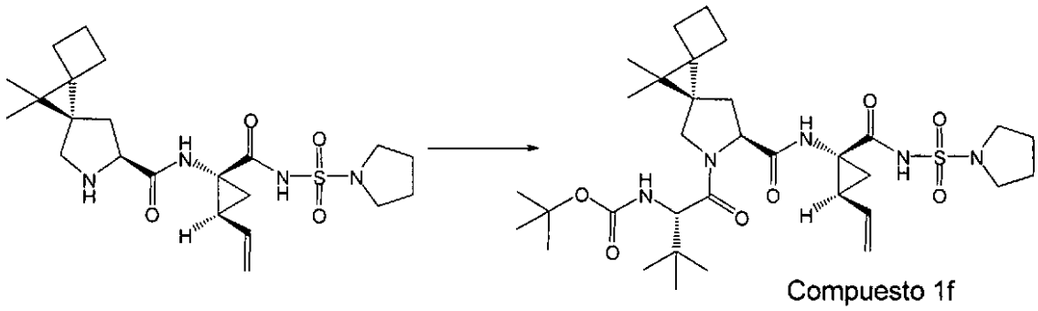
Paso 1e:



Compuesto 1e

El clorhidrato del compuesto 1e se obtuvo a partir del compuesto 1d (0.296 gramos; 0.537 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1c. TLC: Rf (DCM/MeOH 9:1) = 0.48; MS (método J): M/z = 451 [M+1].

Paso 1f:

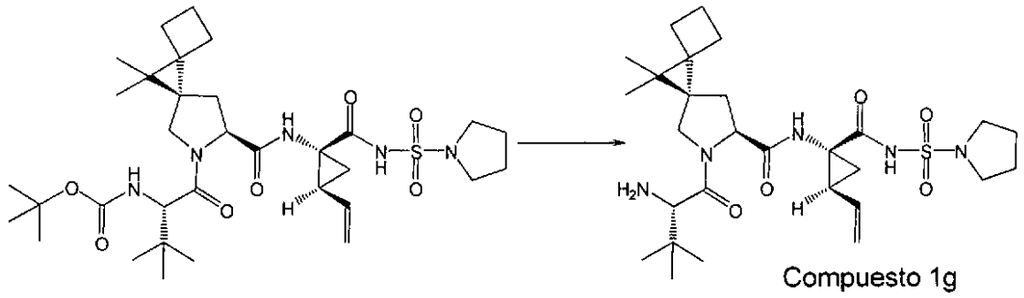


Compuesto 1f

Una solución del compuesto 1e (0.287 gramos; 0.536 milimoles), y BOC-L-terleucina (0.248 gramos; 1.072 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros) se enfrió a 0°C, y se trató con di-isopropil-etil-amina (0.46 mililitros; 2.68 milimoles), y HATU (0.611 gramos; 1.608 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación (método K). Después del procesamiento (Procesamiento 2 = las fracciones se trataron con $NaHCO_3$ y se concentraron; el residuo se dividió entre agua y EtOAc, se extrajo con EtOAc; los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron), se obtuvo el compuesto 1f. TLC: Rf (DCM/MeOH 96:4) = 0.70; MS (método J): M/z = 662 [M-1].

147

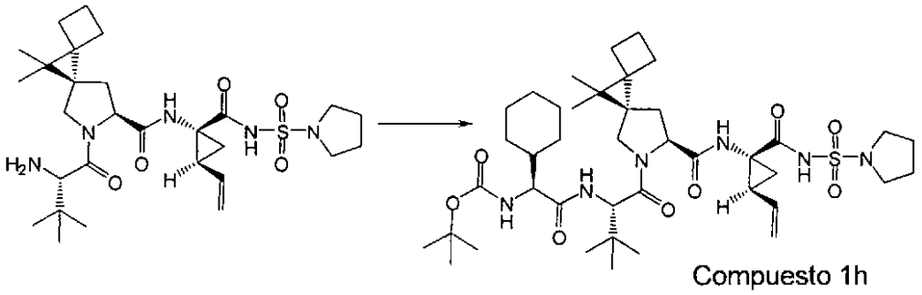
Paso 1g:



Compuesto 1g

El clorhidrato del compuesto 1g se obtuvo a partir del compuesto 1f (0.204 gramos; 0.307 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1c. TLC: Rf (DCM/MeOH 9:1) = 0.39; MS (método J): M/z = 564 [M+1].

Paso 1h:

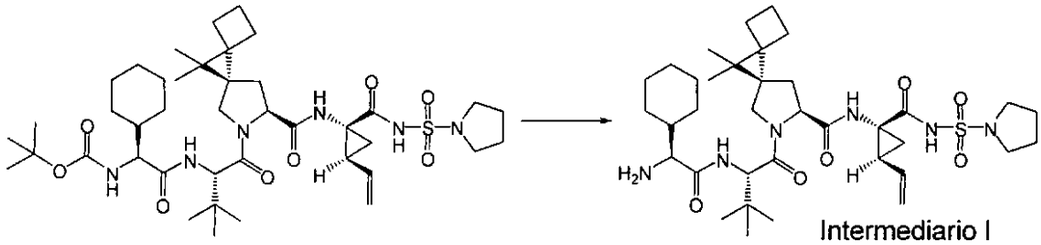


Compuesto 1h

Una solución del compuesto 1g (1.845 gramos; 3.07 milimoles), y BOC-L-ciclohexil-glicina (1.582 gramos; 6.15 milimoles) en dicloro-metano (65 mililitros), se enfrió a 0°C, y se trató con di-isopropil-etil-amina (2.68 mililitros; 15.37 milimoles), seguido por HATU (3.51 gramos; 9.22 milimoles). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano y HCl 1N, los orgánicos se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La

purificación mediante HPLC de preparación (método K), seguida por procesamiento (Procesamiento 2) proporcionó el compuesto 1h. LC-MS (método E): Rt = 3.18 minutos; M/z = 826 [M+Na].

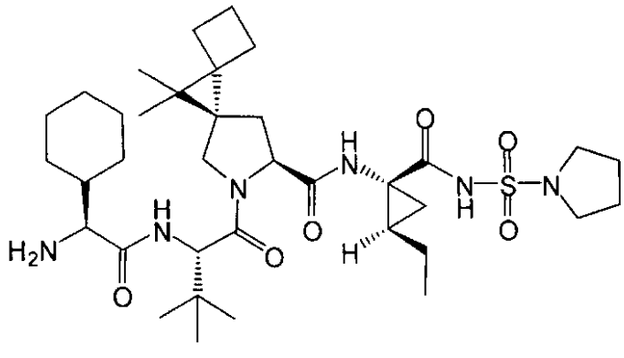
Paso 1i:



Intermediario I

El clorhidrato del intermediario I se obtuvo a partir del compuesto 1h (1.64 gramos; 2.042 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1c. LC-MS (método E): Rt = 1.95 minutos; M/z = 703 [M+1].

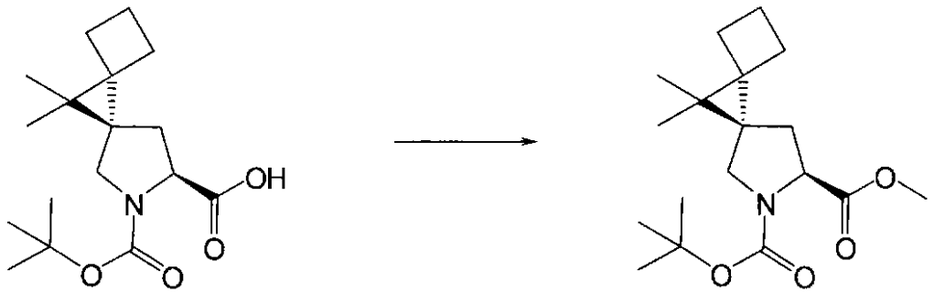
Preparación del Intermediario II:



Intermediario II

148

Paso 2a:

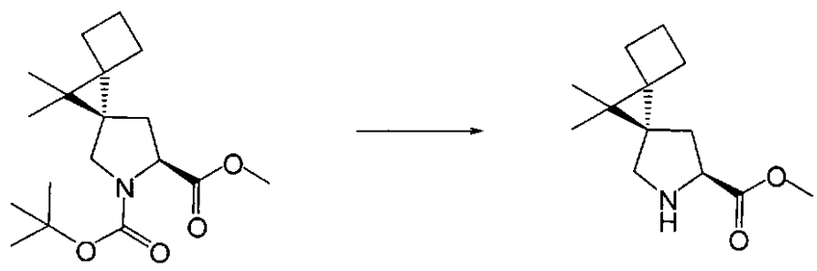


7-terbutil-éster del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-diespiro-[3.0.4.1]-decan-7,8-dicarboxílico

Compuesto 2a

El 7-terbutil-éster del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-7,8-dicarboxílico (32.84 gramos; 106 mili-moles) en N,N'-dimetil-formamida (1 litro) se trató con K_2CO_3 (22.00 gramos; 159 milimoles), seguido por yoduro de metilo (9.93 mililitros; 159 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre agua y EtOAc, y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/Etil-éter, 120:1), para dar el compuesto 2a. TLC: Rf (DCM/Etil-éter, 120:1) = 0.22; MS (método J): M/z = 346 [M+Na].

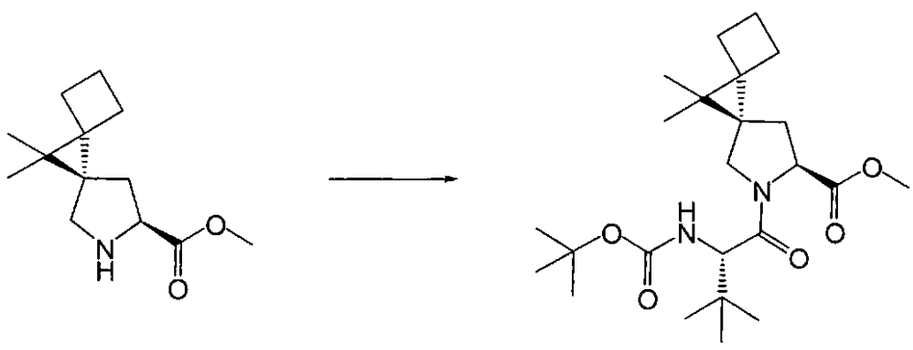
Paso 2b:



Compuesto 2b

El clorhidrato del compuesto 2b se obtuvo a partir del compuesto 2a (6.3 gramos; 19.48 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1c. MS (método J): M/z = 224 [M+1].

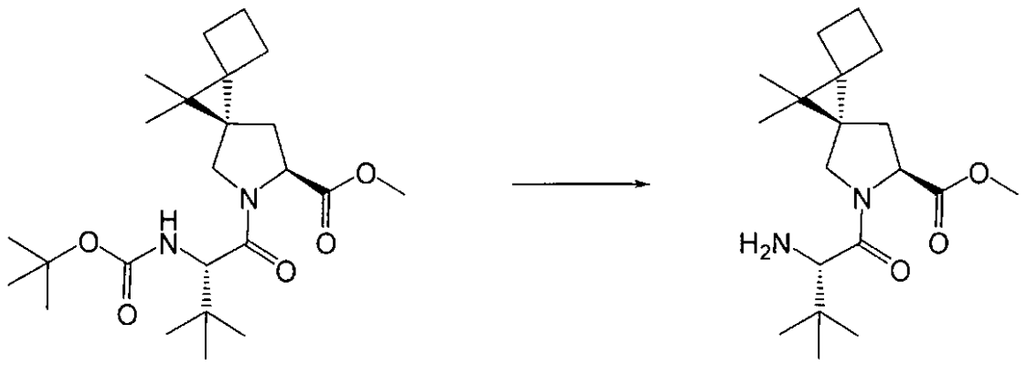
Paso 2c:



Compuesto 2c

El compuesto 2c se obtuvo a partir del clorhidrato del compuesto 2b (7.33 gramos; 27.93 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1f, seguido por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc, 1:1). TLC: Rf (hexano/EtOAc, 4:1) = 0.37; MS (método J): M/z = 437 [M+1].

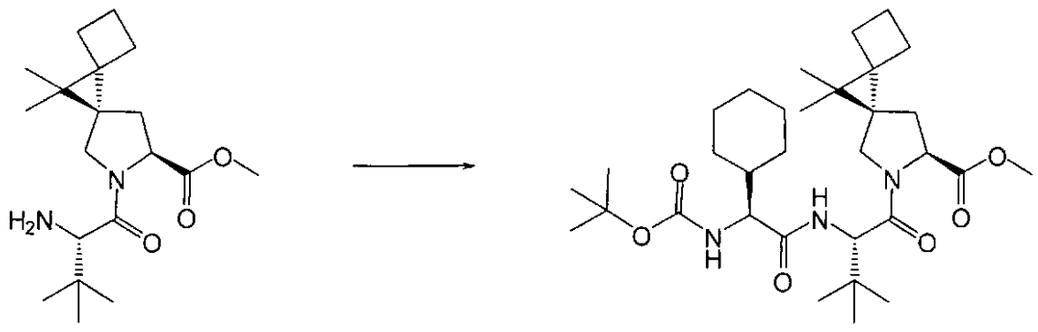
Paso 2d:



Compuesto 2d

El clorhidrato del compuesto 2d se obtuvo a partir del compuesto 2c (10.55 gramos; 24.16 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1c. TLC: Rf (DCM/MeOH 95:5) = 0.39; MS (método J): M/z = 337 [M+1].

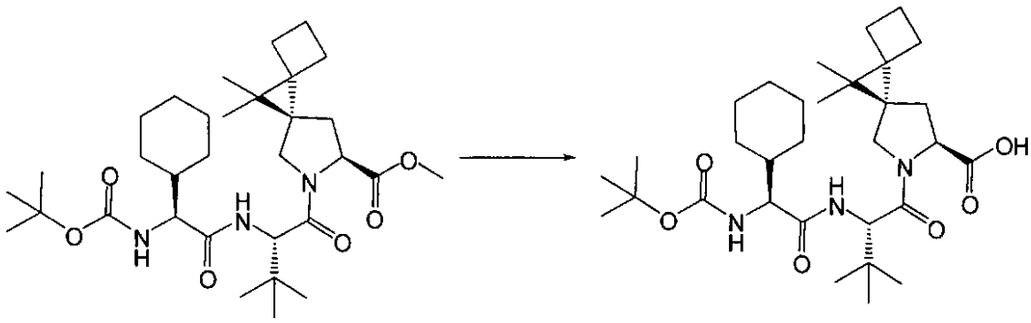
Paso 2e:



Compuesto 2e

El compuesto 2e se obtuvo a partir del compuesto 2d (0.2 gramos; 0.456 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1h. LC-MS (método G): Rt = 2.21 minutos; M/z = 598 [M+Na].

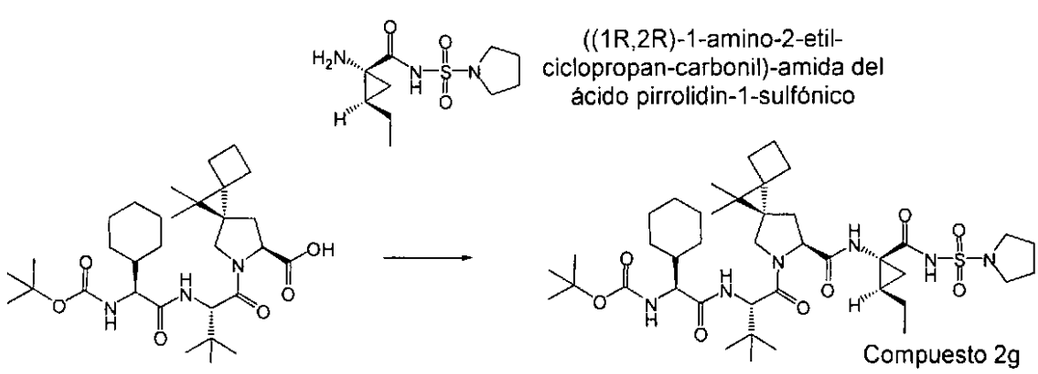
Paso 2f:



Compuesto 2f

Una mezcla del compuesto 2e (1.136 gramos; 1.973 milimoles), y $LiOH.H_2O$ (0.09 gramos; 2.17 milimoles) en THF/MeOH/agua (6 mililitros; 2:1:1) se agitó a temperatura ambiente 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAC. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta obtener un residuo que se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH, desde el 100 por ciento hasta 9:1), para proporcionar el compuesto 2f. LC-MS (método G): Rt = 1.99 minutos; M/z = 562 [M+1].

Paso 2g:



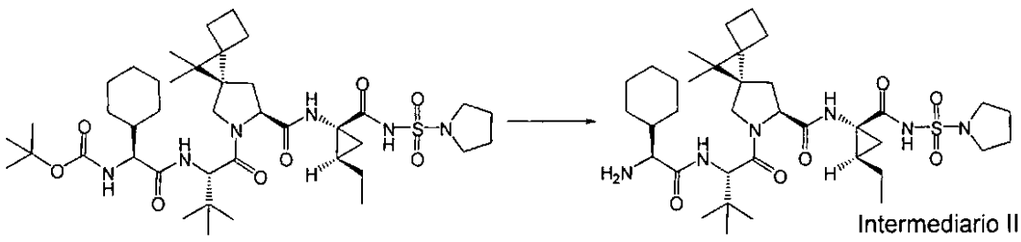
((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropan-carbonil)-amida del ácido pirrolidin-1-sulfónico

Compuesto 2g

150

Una solución del compuesto 2f (0.050 gramos; 0.089 milimoles), y ((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropan-carbonil)-amida del ácido pirrolidin-1-sulfónico (0.030 gramos; 0.093 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros) se enfrió a 0°C, y se trató con di-isopropil-etil-amina (0.078 mililitros; 0.445 milimoles), y HATU (0.102 gramos; 0.267 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se dividió entre dicloro-metano y HCl 1N. Los orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta obtener un residuo que se purificó mediante HPLC de preparación. Después del procesamiento (Procesamiento 2), se obtuvo el compuesto 2g. LC-MS (método G): Rt = 2.25 minutos; M/z = 828 [M+Na].

Paso 2H:



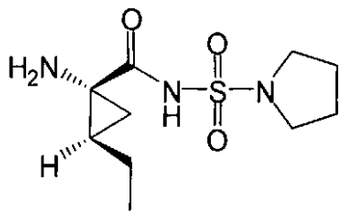
Intermediario II

El clorhidrato del intermediario II se obtuvo a partir del compuesto 2g (0.02 gramos; 0.025 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1c. LC-MS (método G): Rt = 1.59 minutos; M/z = 706 [M+1].

Preparación del Intermediario III:

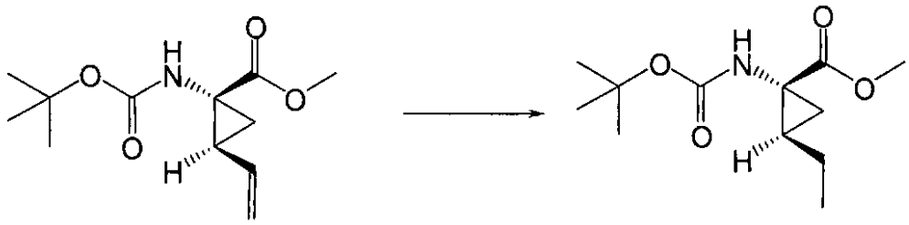
((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropan-carbonil)-amida del ácido

pirrolidin-1-sulfónico:



Intermediario III

Paso 3a:



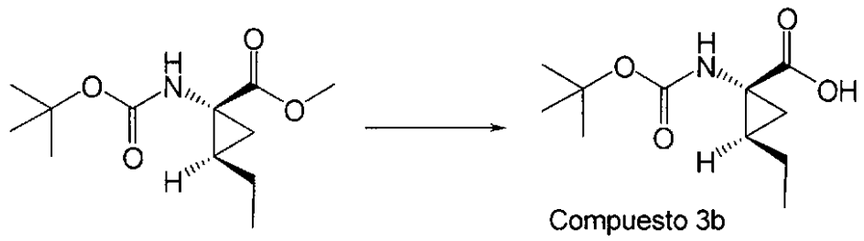
Metil-éster del ácido (1R,2S)-1-terbutoxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropan-carboxílico

Compuesto 3a

Una solución del metil-éster del ácido (1R,2S)-1-terbutoxi-carbonil-amino-2-vinil-ciclopropan-carboxílico preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional Número WO20009558 (60.16 gramos; 249 milimoles) en 2itros de EtOH, se hidrogenó a temperatura ambiente bajo H_2, catalizado por $Rh\text{-}Al_2O_3$ (5 gramos). Al terminar, el catalizador se filtró, y la solución se concentró bajo un alto vacío, para proporcionar el compuesto 3a. MS (método J): M/z = 266 [M+Na].

151

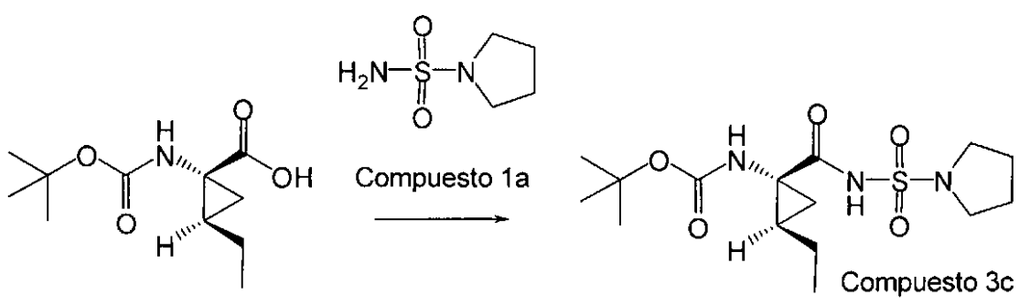
Paso 3b:



Compuesto 3b

Una mezcla del compuesto 3a (10 gramos; 41.1 milimoles), y $LiOH.H_2O$ (5.17 gramos; 123 milimoles) en THF/MeOH/agua (440 mililitros; 2:1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró. La fase acuosa resultante se lavó con EtOAc, se enfrió a 5°C, se acidificó con HCl 6 N y se extrajo con EtOAC. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta obtener un residuo que se cristalizó a partir de ciclohexano, para proporcionar el compuesto 3b. LC-MS (método G): Rt = 1.40 minutos; M/z = 252 [M+Na].

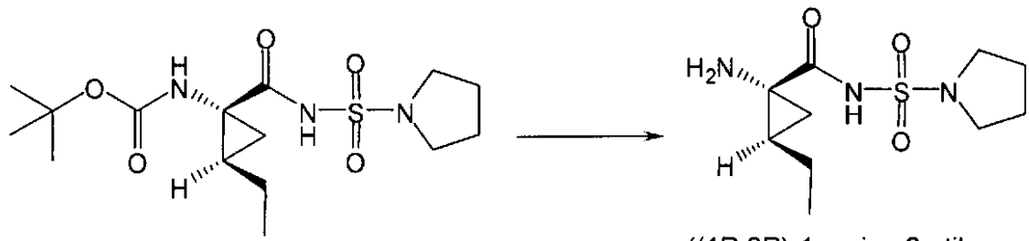
Paso 3c:



Compuesto 3c

El compuesto 3c se obtuvo a partir del compuesto 3b (5 gramos; 21.81 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1b. LC-MS (método D): Rt = 1.91 minutos; M/z = 360 [M-1].

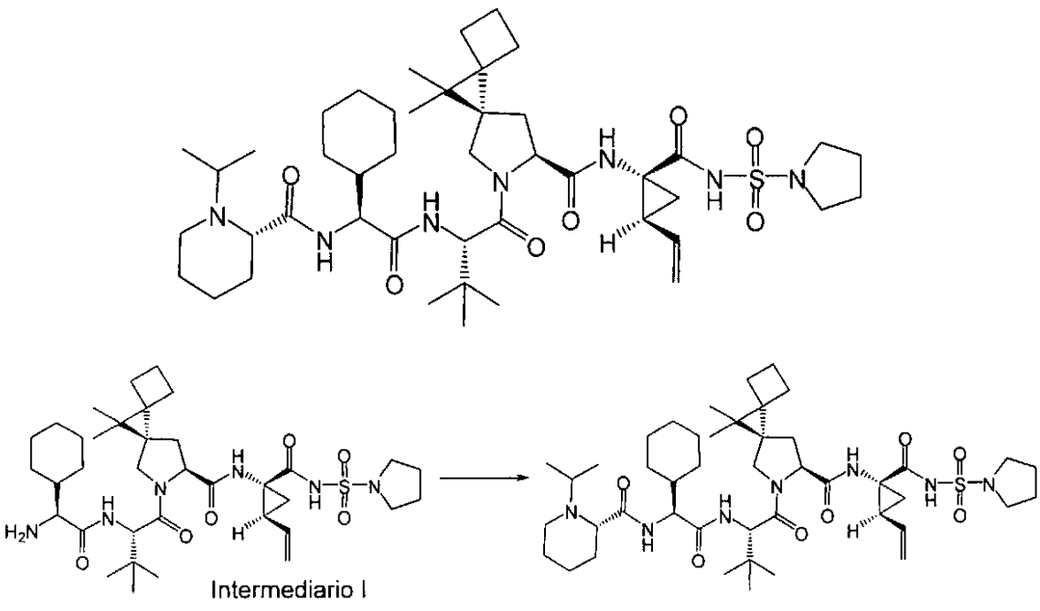
Paso 3d:



((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropan-carbonil)-amida del ácido pirrolidin-1-sulfónico

El clorhidrato de ((1R,2R)-1-amino-2-etil-ciclopropan-carbonil)-amida del ácido pirrolidin-1-sulfónico se obtuvo a partir del compuesto 3c (4.602 gramos; 12.73 milimoles) de acuerdo con el método descrito en el paso 1c. LC-MS (método E): Rt = 1.06 minutos; M/z = 262 [M+1].

Ejemplo 1: **Compuesto 13**



Intermediario I

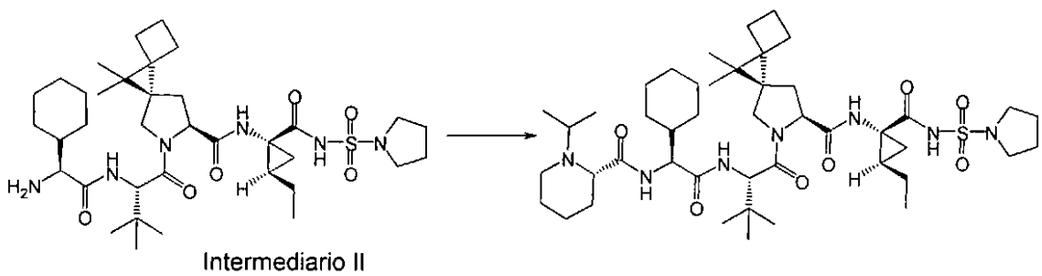
Una suspensión del ácido (S)-1-isopropil-piperidin-2-carboxílico (1.39 gramos; 8.11 milimoles) en N,N'-dimetil-formamida

152

(150 mililitros) se trató con HATU (3.86 gramos; 10.14 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (3.54 mililitros; 20.29 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente. La solución resultante se trató con el clorhidrato del intermediario I (5 gramos; 6.76 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se absorbió en EtOAc, y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta obtener un aceite color café. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano hasta ciclohexano/acetona, 3:2) proporcionó el compuesto 1 como una espuma. TLC: Rf (ciclohexano/acetona, 3:2) = 0.23; LC-MS (método E): M/z = 856 [M+1].; HPLC (método D): Rt = 2.13 minutos.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.5 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.4-3.65 (m, 5H), 3.3 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.5 (t, 1H), 2.15 (m, 1H), 0.9-2.0 (m, 42H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Ejemplo 2: **Compuesto 34**



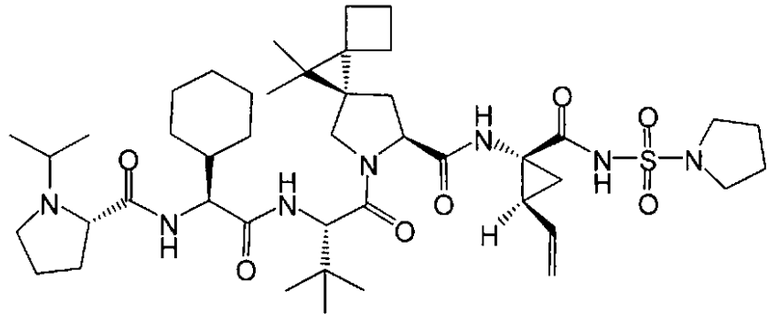
Intermediario II

El clorhidrato del compuesto 2 se obtuvo a partir del intermediario II (0.28 gramos; 0.378 milimoles) de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto 1. HPLC (método B): Rt = 3.70 minutos; MS (método J) M/z = 858 [M+1].

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ (ppm) = 8.4 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.4-3.7 (m, 9H), 3.0 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.05-2.1 (m, 43H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga:

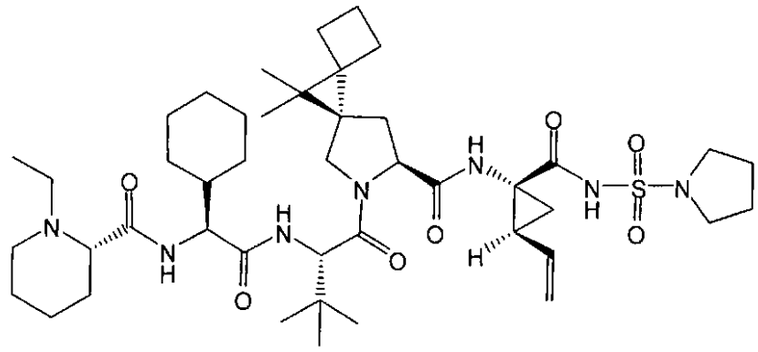
Ejemplo 3: **Compuesto 15**



^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.2 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.9-2.0 (m, 32H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

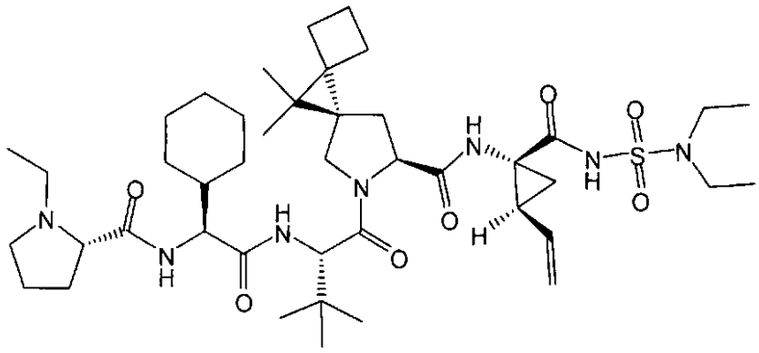
153

Ejemplo 4: **Compuesto 37**



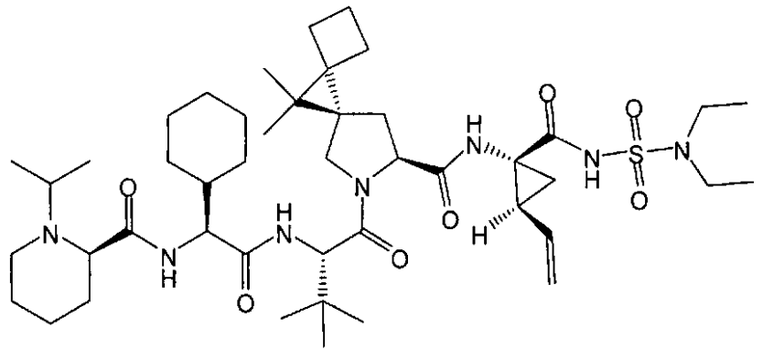
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ (ppm) = 8.4 (d, 1H), 5.75 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.35-3.7 (m, 7H), 2.9-3.3 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.1-2.1 (m, 35H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Ejemplo 5: **Compuesto 63**



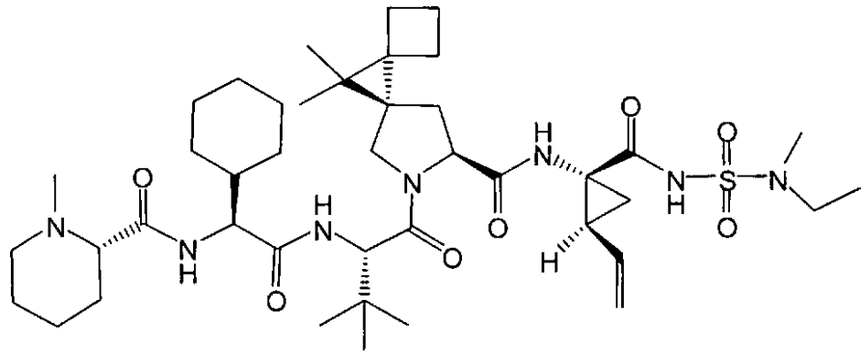
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.1 (bs, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.5-1.95 (m, 17H), 1.25 (t, 1H), 0.9-1.15 (m, 24H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Ejemplo 6: **Compuesto 65**



^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.15 (s, 1H), 9.5 (t, 1H), 8.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 5H), 2.9 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.0-2.0 (m, 34H), 1.1 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

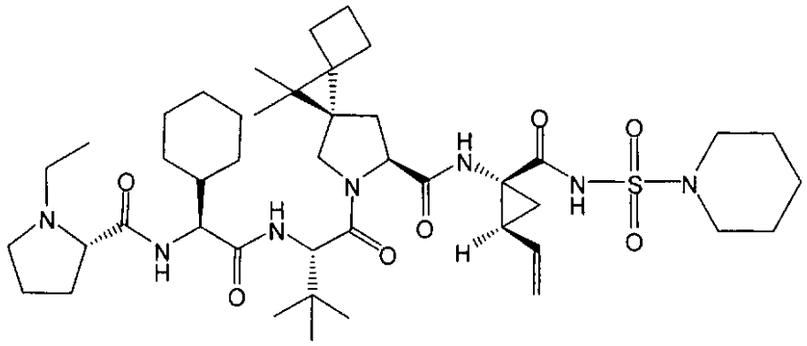
Ejemplo 7: **Compuesto 93**



^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.05-2.0 (m, 28H), 1.05 (t, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

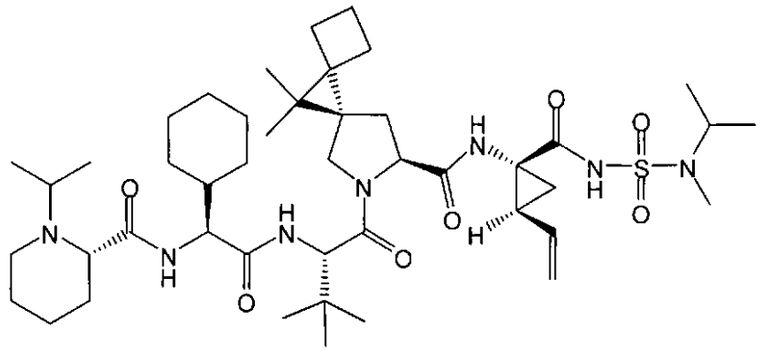
151

Ejemplo 8: **Compuesto 95**



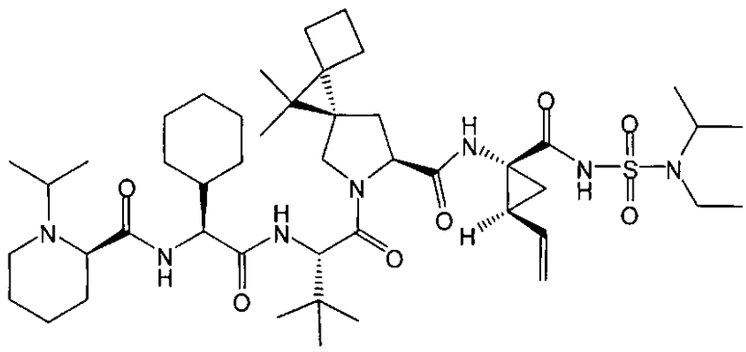
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.0-3.5 (m, 8H), 0.75-2.5 (m, 28H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Ejemplo 9: **Compuesto 108**



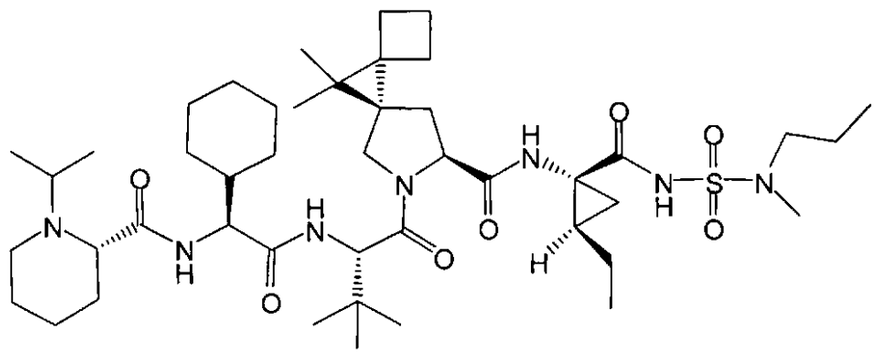
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.0 (dt, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.0-2.0 (m, 34H), 1.05 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

Ejemplo 10: **Compuesto 120**



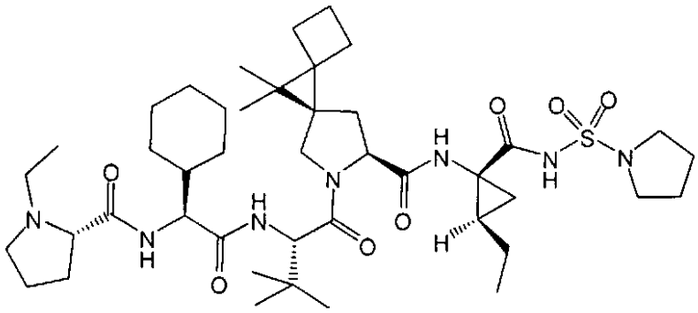
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 5.6 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 0.9-2.0 (m, 50H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

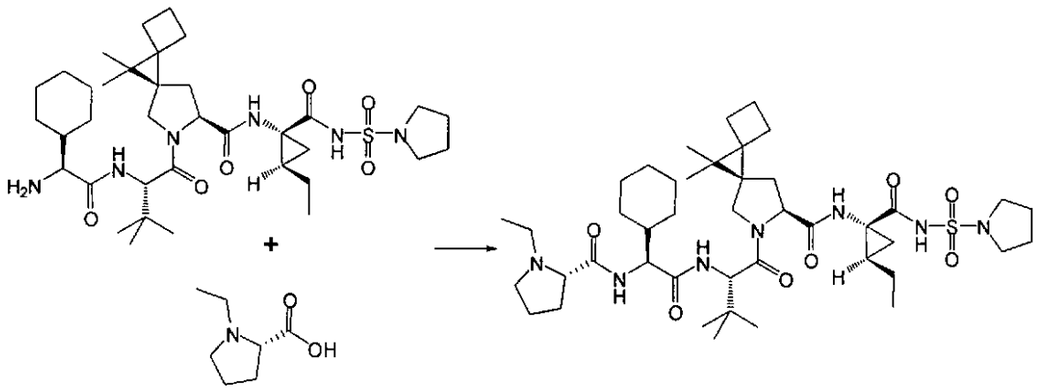
Ejemplo 11: **Compuesto 142**



^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.15 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (t, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 0.75-2.0 (m, 45H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

Ejemplo 12: **Compuesto 99**



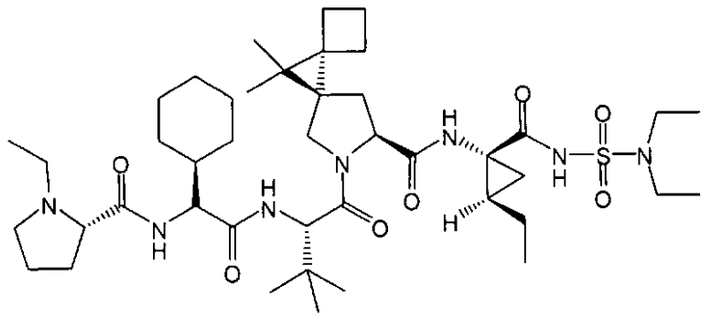


Una mezcla de 100 miligramos (0.14 milimoles) de la (5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida (sal de clorhidrato), 20 miligramos (0.14 milimoles) del ácido (S)-1-etil-pirrolidin-2-carboxílico (sal de litio), 77 miligramos (0.20 milimoles) de HATU, y 0.1 mililitros (0.61 milimoles) de di-isopropil-etil-amina en 4 mililitros de dimetil-formamida, se

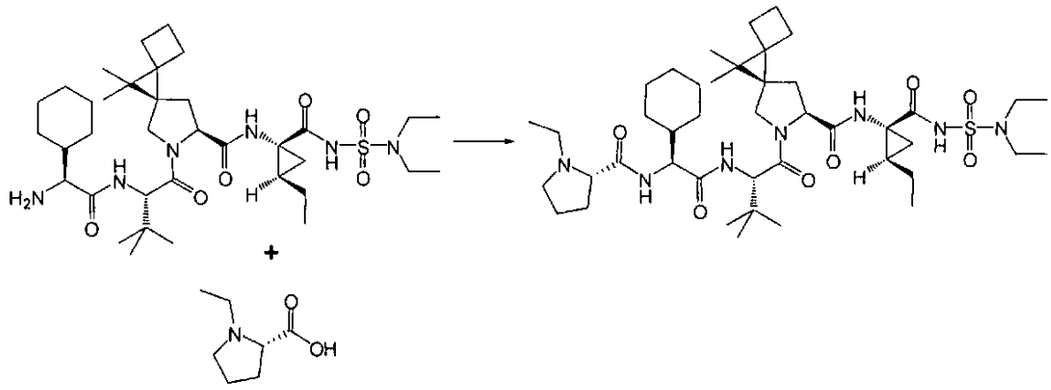
agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y se lavó con una solución acuosa de $KHSO_4$ al 10 por ciento. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 1.862 minutos; M/z = 830.5 [M+H]; HPLC (método D): Rt = 2.093 minutos.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): d = 0.83 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.88-0.91 (m, 5 H), 0.93 (s, 9 H), 1.28-1.44 (m, 6 H), 1.52-1.80 (m, 22 H), 1.83-1.90 (m, 5 H), 2.04-2.07 (m, 1 H), 2.23-2.26 (m, 1 H), 2.40-2.47 (m, 2 H), 2.84-2.85 (m, 1 H), 3.11-3.13 (m, 1 H), 3.31-3.34 (m, 4 H), 3.49-3.54 (m, 2 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.55 (bs, 1 H).

Ejemplo 13: **Compuesto 100**



156

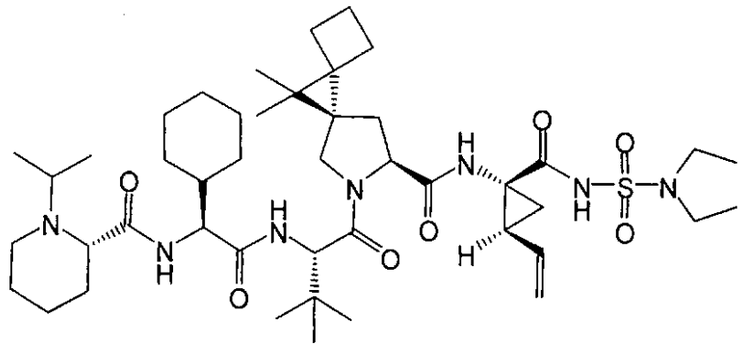


Una mezcla de 100 miligramos (0.14 milimoles) de la (5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-etil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida (sal de clorhidrato) (preparada en analogía a lo descrito para el intermediario I, empezando con dietil-amina en lugar de pirrolidina), 29 miligramos (0.20 milimoles) del ácido (S)-1-etil-pirrolidin-2-carboxílico (sal de litio), 102 miligramos (0.27 milimoles) de HATU, y 0.1 mililitros (0.60 milimoles) de di-isopropil-etil-amina en 3 mililitros de dicloro-metano, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 2.636 minutos; M/z = 830.5 [M-H]; HPLC (método B): Rt = 3.813 minutos.

^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3): d = 0.91 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (t, 3 H), 1.02 (s, 9 H), 1.06-1.13 (m, 7 H), 1.22 (t, 6 H), 1.71-2.00 (m, 15 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 2.32-2.41 (m, 1 H), 2.51-2.58 (m, 1 H), 2.61-2.69 (m, 1 H), 3.10-3.13 (m, 1 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 3.35

-3.46 (m, 4 H), 3.52-3.62 (m, 2 H), 4.28-4.35 (m, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 7.03 (bs, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 9.90 (bs, 1 H).

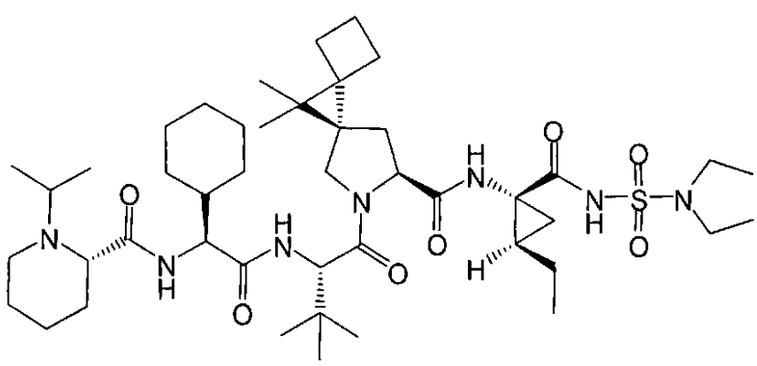
Ejemplo 14: **Compuesto 174**



Se preparó en analogía al Ejemplo 100.

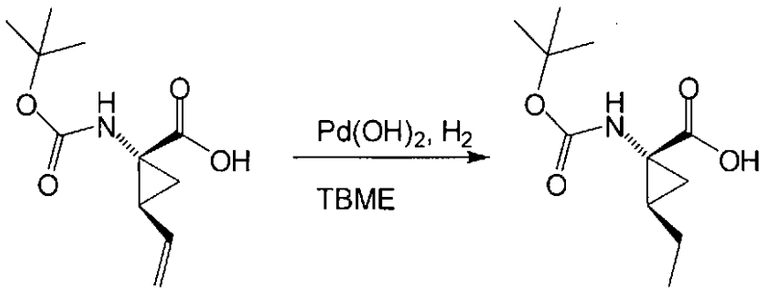
^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.82 (d, 9 H) 0.88 - 1.03 (m, 7 H) 1.04 - 1.22 (m, 3 H) 1.09 (t, 12 H) 1.26 (br. s., 2 H) 1.65 (br. s., 8 H) 1.83 (br. s., 8 H) 1.97 (br. s., 2 H) 2.10 (br. s., 2 H) 2.37 (br. s., 1 H) 2.55 (br. s., 1 H) 2.72 (br. s., 1 H) 3.19 - 3.36 (m, 1 H) 3.29 (ddd, 3 H) 3.39 (br. s., 1 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.58 (s, 1 H) 3.94 (br. s., 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 1 H) 5.19 (s, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.94 (d, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 9.74 (br. s., 1 H) 11.97 (br. s., 1 H).

Ejemplo 15: **Compuesto 203**



157

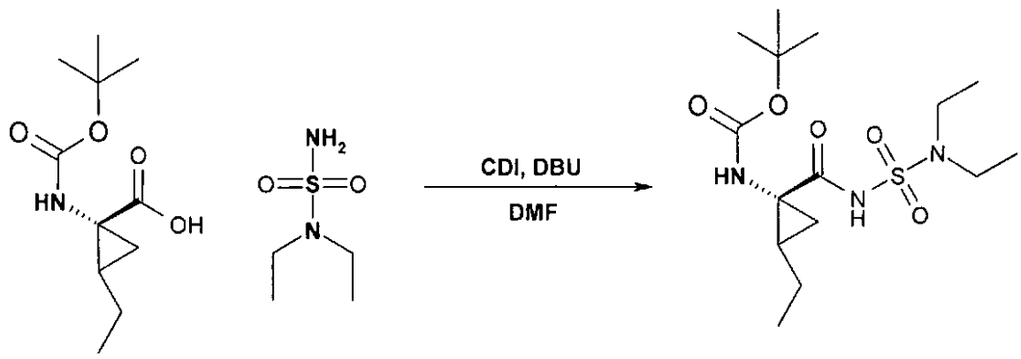
Paso a:



1 **2**

El compuesto 2 se preparó mediante una modificación del procedimiento publicado en la literatura (*J. Org. Chem.*, 2005, *70*, 5869). El 1 (1.004 gramos, 4.40 milimoles) se disolvió en terbutil-metil-éter (25 mililitros), y se hidrogenó (1 atmósfera de gas de hidrógeno) sobre $Pd(OH)_2/C$ al 20 por ciento (150 miligramos) durante 3 horas. La suspensión entonces se filtró sobre Celite, y el producto crudo se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se cristalizó a partir de agua-etanol. El producto crudo se puso en 100 mililitros de agua y se calentó a 70°C, y se agregó por goteo etanol hasta que la solución se hizo transparente. La solución se dejó enfriar durante la noche, y los sólidos se filtraron para obtener el producto puro 2 (494 miligramos, 2.155 milimoles, 49 por ciento de rendimiento). El producto puro se secó al vacío.

Paso b:



2 3 4

Al 2 (100 miligramos, 0.436 milimoles) en dimetil-formamida (2 mililitros), se le agregó CDI (150 miligramos, 0.925 milimoles), y se agitó y se calentó a 100°C durante 1 hora. A la solución agitada se le agregaron el 3 (100 miligramos, 0.657 milimoles) y DBU (0.5 mililitros, 3.32 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se diluyó con acetato de etilo (25 mililitros), y se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico 1 M (100 mililitros, 3 veces), y salmuera saturada (100 mililitros, 3 veces). La capa de acetato de etilo que contenía el producto entonces se concentró bajo presión reducida, y se purificó sobre una columna de sílice utilizando del 0 al 50 por ciento de acetato de etilo en heptano como un eluyente para obtener el producto puro 4 (64 miligramos, 0.176 milimoles, 40 por ciento).

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 1.00 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H) 1.05 - 1.13 (m, 1 H) 1.22 (t, *J*=7.20 Hz, 6 H) 1.36 - 1.43 (m, 1 H) 1.48 (s, 9 H) 1.56 (br. s., 4 H) 3.42 (dd, 4 H) 4.67 - 5.59 (m, 1 H).

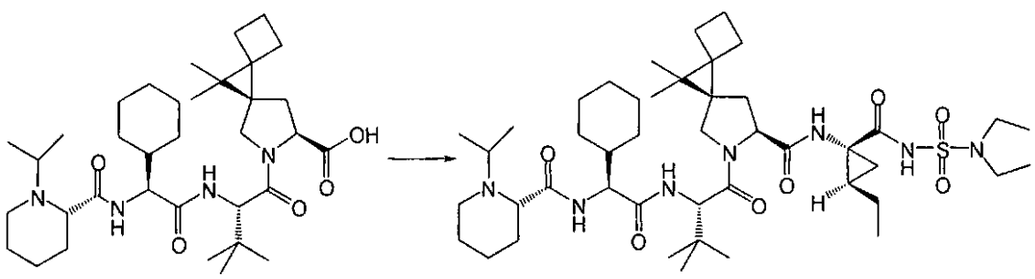
Paso c:



4 5

El 4 (64 miligramos, 0.176 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (1 mililitro), y se agregó HCl 4M en dioxano (1 mililitro), y se agitó a 32°C durante 1 hora hasta completarse la desprotección, para proporcionar el producto crudo 5. El producto crudo se concentró bajo presión reducida, y se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso d:

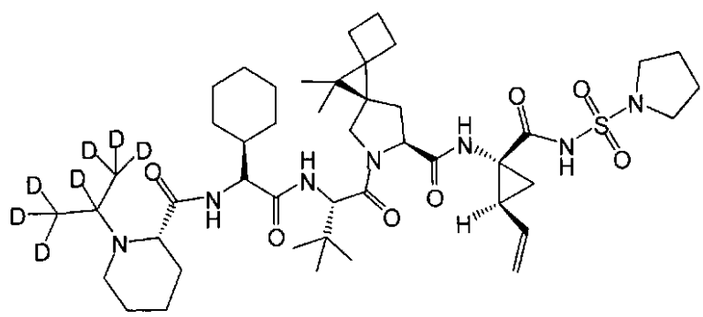


Al ácido (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-ciclohexil-2-[((S)-1-isopropil-piperidin-2-carbonil)-amino]-acetil-amino}-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (véase el Ejemplo 150, paso c) (90 miligramos, 0.146 milimoles), y el 5 (55 miligramos, 0.210 milimoles) en N,N'-dimetil-formamida (1

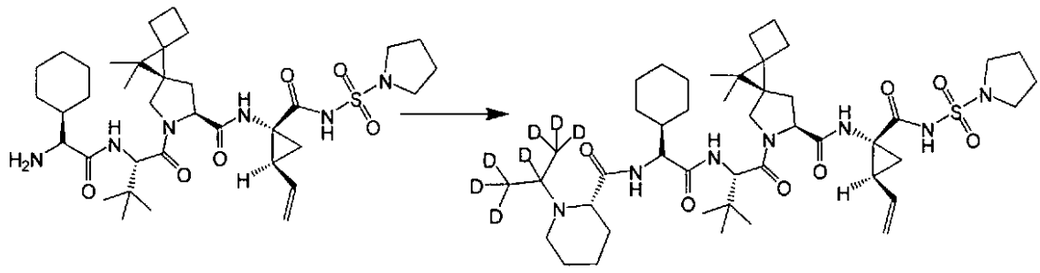
mililitro), se les agregó di-isopropil-etil-amina (0.5 mililitros, 2.86 milimoles), seguida por HATU (80 miligramos, 0.210 moles), y la reacción se agitó hasta completarse. El producto crudo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera saturada, para remover la N,N'-dimetil-formamida. La capa de acetato de etilo cruda se concentró bajo presión reducida, y se llevó para su purificación. Una purificación mediante HPLC utilizando amoníaco (al 0.1 por ciento) en acetonitrilo-agua, proporcionó el producto (4 miligramos, 0.0046 milimoles, 3 por ciento de rendimiento).

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.83 (d, 8 H) 0.98 (br. s., 1 H) 1.00 (s, 9 H) 1.09 - 1.26 (m, 11 H) 1.54 (d, 10 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.68 (br. s., 4 H) 1.87 (d, 8 H) 2.09 (br. s., 1 H) 2.26 (s, 1 H) 2.40 (br. s., 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.22 (d, 1 H) 3.24 (s, 1 H) 3.33 (s, 1 H) 3.31 (d, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.58 (s, 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 6.93 (s, 1 H) 9.42 (br. s., 1 H) 9.69 (s, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H).

Ejemplo 16: **Compuesto 145**



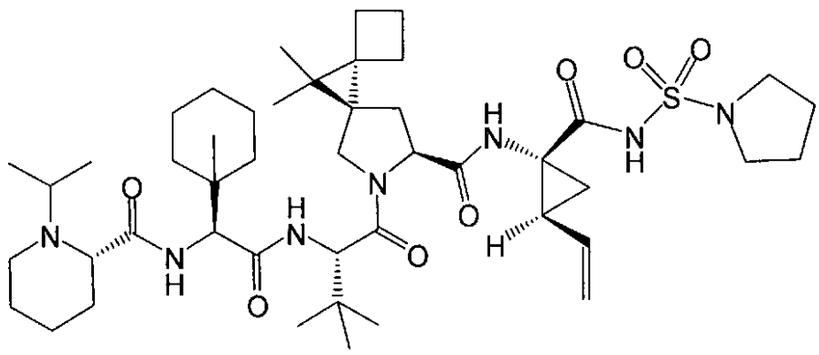
159



Una solución del ácido (S)-1-D7-isopropil-piperidin-2-carboxílico (0.039 gramos; 0.108 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.047 mililitros; 0.27 milimoles), y HATU (0.041 g; 0.108 milimoles) en N,N'-dimetil-formamida (2 mililitros), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de la [(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil-amino)-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.040 gramos; 0.054 milimoles), la mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se purificó sin procesamiento mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. HPLC (método A3) Rt = 5.69 minutos; MS (método E): M/z = 863 [M+1].

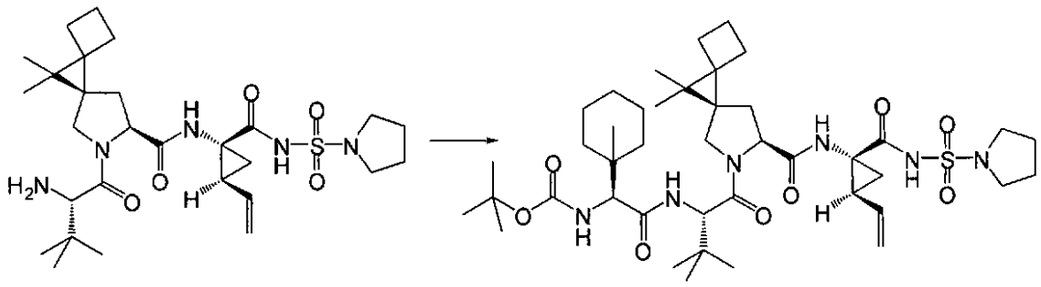
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 0.84 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.96-1.23 (m, 7 H), 1.23- 1.27 (m, 2 H), 1.35-1.50 (m, 2 H), 1.55-2.00 (m, 19 H), 2.09-2.17 (m, 1 H), 2.81-2.88 (m, 1 H), 3.23-3.36 (m, 6 H), 3.54 (dd, 2 H), 3.99 (dd, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.55 (d, 1 H), 5.10 (dd, 2 H), 5.51 (ddd, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 9.49 (bs, 1 H), 10.17 (bs, 1 H).

Ejemplo 17: **Compuesto 135**



Paso a

Terbutil-éster del ácido [(S)-((S)-1-{(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-7-carbonil}-2,2-dimetil-propil-carbamoil)-(1-metil-ciclohexil)-metil]-carbámico



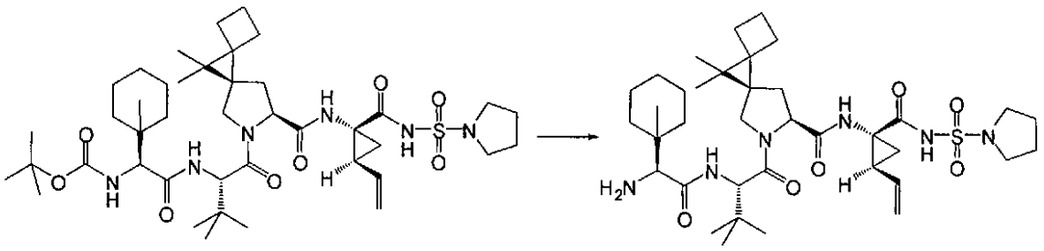
Una solución del ácido (S)-terbutoxi-carbonil-amino-(1-metil-ciclohexil)-acético (0.217 gramos; 0.80 milimoles) (preparado de acuerdo con *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 6343-6347), y HATU (0.38 gramos; 1.00 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de di-isopropil-etil-amina (0.698 mililitros; 4.00 milimoles), y

160

[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-((S)-2-amino-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.400 gramos; 0.67 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, el solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 2.91 minutos; M/z = 818 [M+H], HPLC (método A3) Rt = 7.18 minutos.

Paso b

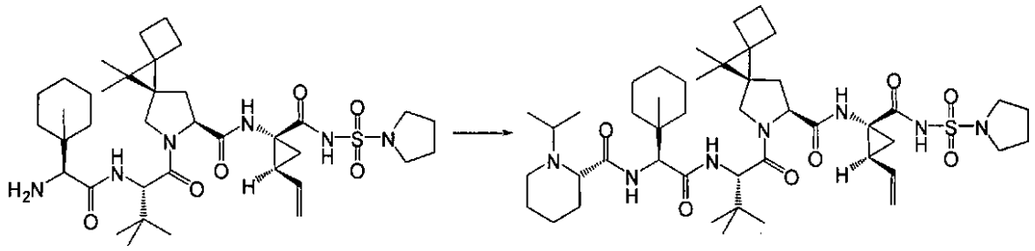
[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-{(S)-2-[(S)-2-amino-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil-amino]-3,3-dimetil-butiril}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico



Una mezcla del terbutil-éster del ácido [(S)-((S)-1-{(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-7-carbonil}-2,2-dimetil-propil-carbamoil)-(1-metil-ciclohexil)-metil]-carbámico (0.219 gramos; 0.27 milimoles), y 2.0 mililitros de HCl (4M en dioxano) en 2 mililitros de dioxano, se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se co-evaporó 2 veces con dicloro-metano, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS (método E): Rt = 1.64 minutos; M/z = 717 [M+]; HPLC (método A3): Rt = 4.82 minutos.

Paso c

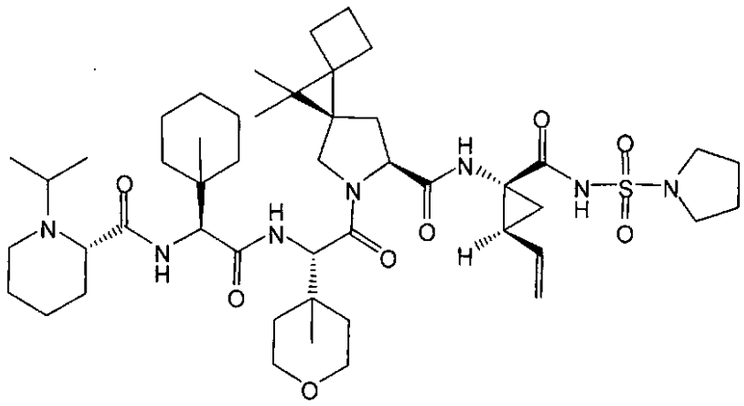


Una solución del ácido (S)-1-isopropil-piperidin-2-carboxílico (0.014 gramos; 0.080 milimoles), y HATU (0.038 gramos; 0.100 milimoles) en N,N'-dimetil-formamida (2 mililitros), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de di-isopropil-etil-amina (0.070 mililitros; 0.398 milimoles), y [(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido ((5R,8S)-7-{(S)-2-[(S)-2-amino-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil-amino]-3,3-dimetil-butiril}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.050 gramos; 0.066 milimoles), la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se purificó sin procesamiento mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. HPLC (método A3) Rt = 5.40 minutos; MS (método E): M/z = 870 [M+].

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 0.82 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H),

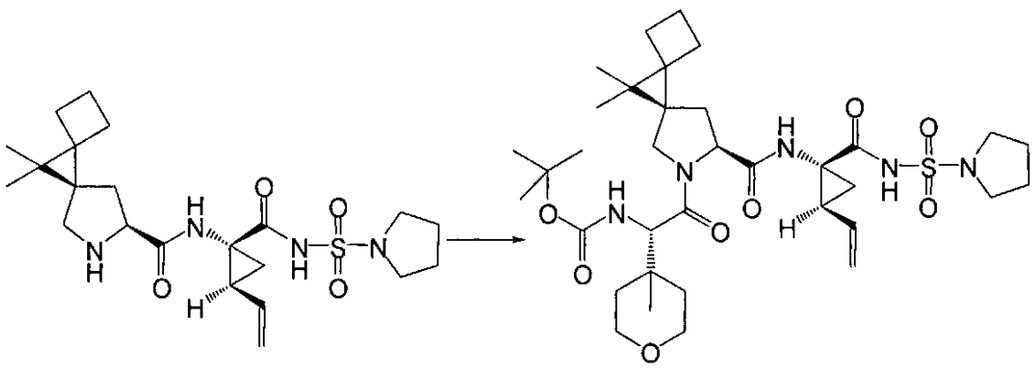
0.91 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 1.15-1.35 (m, 11 H), 1.39-1.55 (m, 6 H), 1.65-1.85 (m, 12 H), 2.09-2.17 (m, 1 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 3.24-3.36 (m, 6 H), 3.23-3.36 (m, 6 H), 3.40-3.51 (m, 3 H), 3.53-3.55 (m, 2 H), 4.52-4.58 (m, 2 H), 5.15 (dd, 2 H), 5.50 (ddd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 9.50 (bs, 1 H), 10.19 (bs, 1 H).

Ejemplo 18: **Compuesto 147**



Paso a

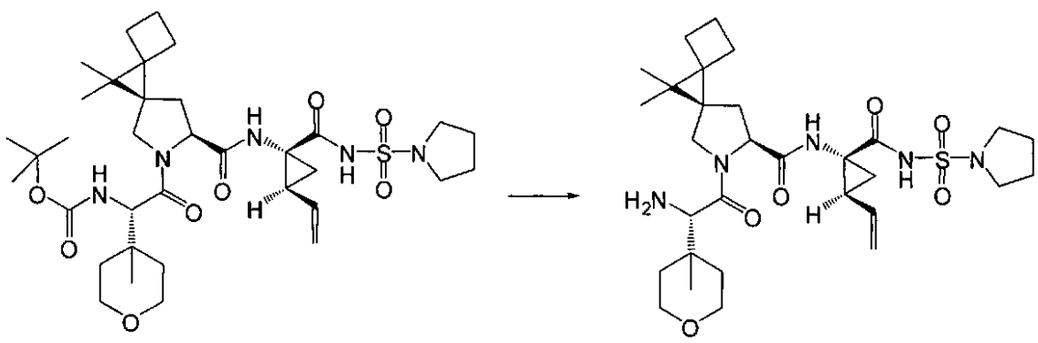
Terbutil-éster del ácido [(S)-2-{(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il}-1-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-2-oxo-etil]-carbámico



Una solución del ácido (S)-terbutoxi-carbonil-amino-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acético (0.306 gramos; 1.12 milimoles) (preparado de acuerdo con *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 6343-6347), y HATU (0.581 gramos; 1.53 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron di-isopropil-etil-amina (1.05 mililitros; 6.11 milimoles), y [(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.57 gramos; 1.02 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se purificó sin procesamiento mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 2.55 minutos; M/z = 706 [M+]; HPLC (método A3): Rt = 6.16 minutos.

Paso b

[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-amino-2-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-diespiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico

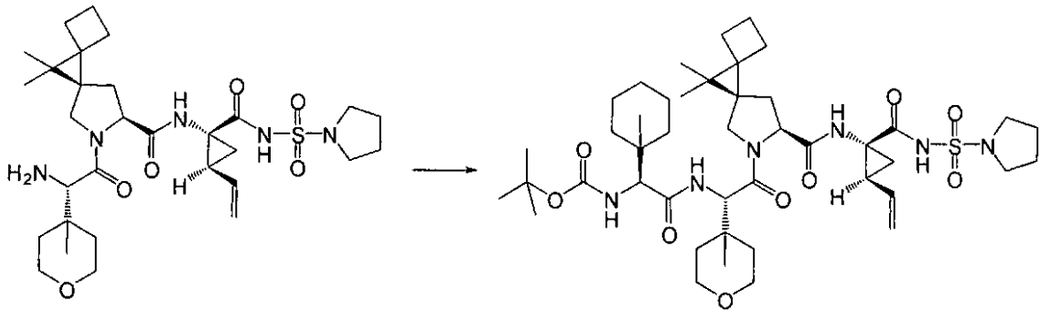


Una mezcla del terbutil-éster del ácido [(S)-2-{(5R,8S)-

10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il}-1-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-2-oxo-etil]-carbámico (0.415 gramos; 0.588 mili-moles), y 13.0 mililitros de HCl (4 M en dioxano) en 10 mililitros de dioxano, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS (método E): Rt = 1.45 minutos; M/z = 606 [M+]; HPLC (método A3): Rt = 4.01 minutos.

Paso c

Terbutil-éster del ácido [(S)-[(S)-2-{(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il}-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil-carbamoil]-(1-metil-ciclohexil)-metil]-carbámico

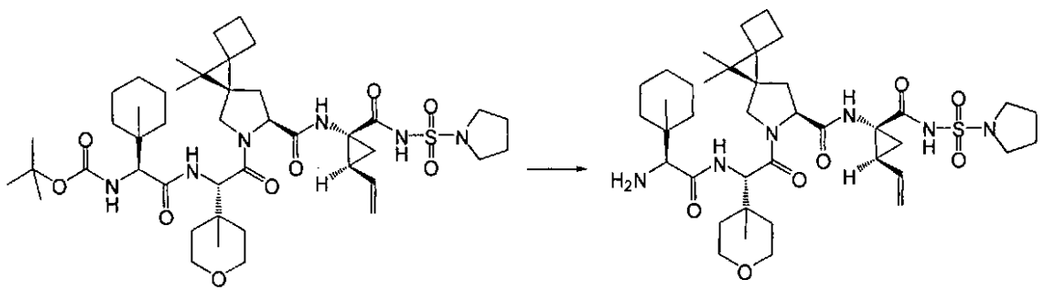


Una solución del ácido (S)-terbutoxi-carbonil-amino-(1-metil-ciclohexil)-acético (0.15 gramos; 0.55 milimoles) (preparado de acuerdo con *Tetrahedron Let.* **2007**, *48*, 6343-6347), y HATU (0.31 gramos; 0.82 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros), se agitó

durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de di-isopropil-etil-amina (0.56 mililitros; 3.27 milimoles), y [(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-amino-2-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-diespiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.412 gramos; 0.55 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, el solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 2.78 minutos; M/z = 859 [M+], HPLC (método A3) Rt = 6.81 minutos.

Paso d

[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amina del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-amino-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil-amino]-2-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico

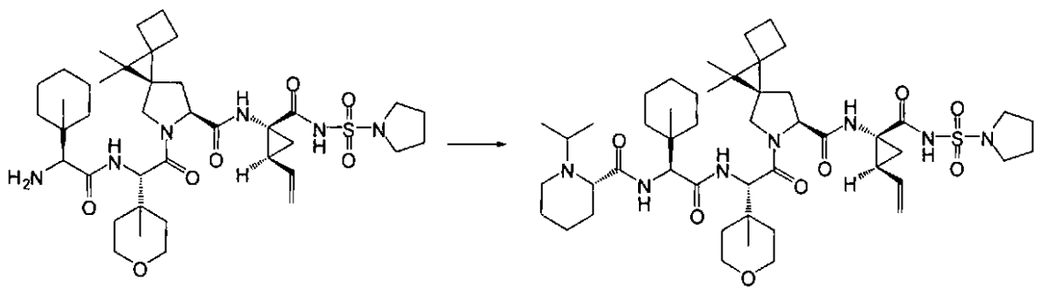


Una mezcla del terbutil-éster del ácido [(S)-[(S)-2-{(5R,8S)-10,10-dimetil-8-[(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il}-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil-carbamoil]-(1-metil-ciclohexil)-metil]-

163

carbámico (0.227 gramos; 0.264 milimoles), y 1.3 mililitros de HCl (4 M en dioxano) en 2 mililitros de dioxano, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS (método E): Rt = 1.59 minutos; M/z = 759 [M+]; HPLC (método A3): Rt = 4.58 minutos.

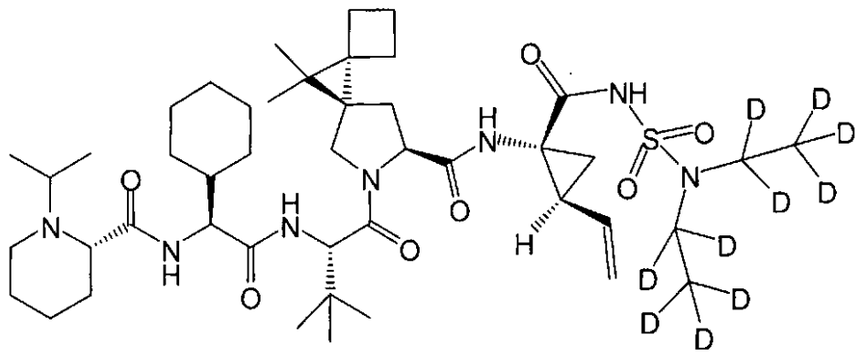
Paso e



Una solución del ácido (S)-1-isopropil-piperidin-2-carboxílico (0.011 gramos; 0.053 milimoles), y HATU (0.031 gramos; 0.080 milimoles) en N,N'-dimetil-formamida (2 mililitros) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron di-isopropil-etil-amina (0.055 mililitros; 0.32 milimoles), y [(1R,2S)-1-(pirrolidin-1-sulfonil-amino-carbonil)-2-vinil-ciclopropil]-amida del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-[(S)-2-amino-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil-amino]-2-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.050 gramos; 0.053 milimoles), la mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se purificó sin procesamiento mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 1.71

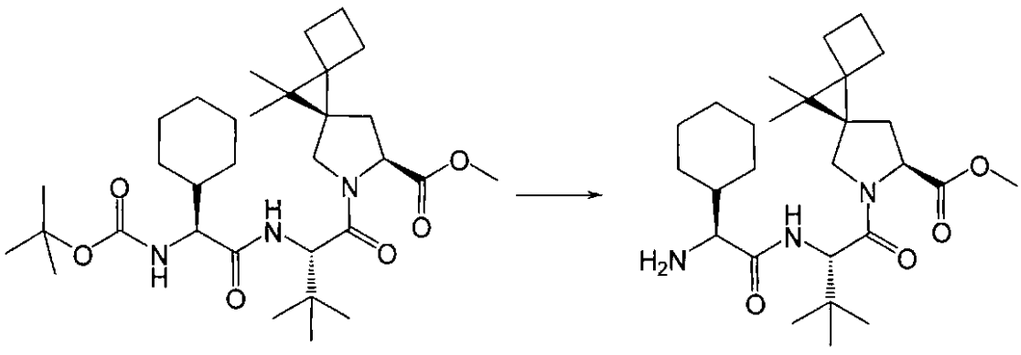
minutos; M/z = 913 [M+H]; HPLC (método A3): Rt = 5.11 minutos.

Ejemplo 19: Compuesto 149



Paso a

Metil-éster del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil-amino)-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico

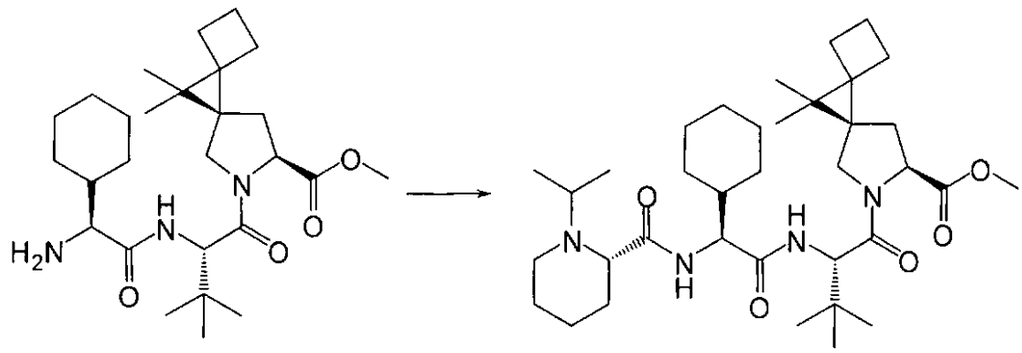


Una mezcla del metil-éster del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-terbutoxi-carbonil-amino-2-ciclohexil-acetil-amino)-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.755 gramos; 1.31 milimoles), y 4.9 mililitros de HCl (4 M en dioxano) en 10 mililitros de dioxano, se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS (método E): Rt = 1.47 minutos; M/z = 476 [M+]; HPLC (método A3): Rt = 4.27 minutos.

Paso b

Metil-éster del ácido (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-ciclohexil-2-[((S)-1-isopropil-piperidin-2-carbonil)-amino]-acetil-amino}-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico

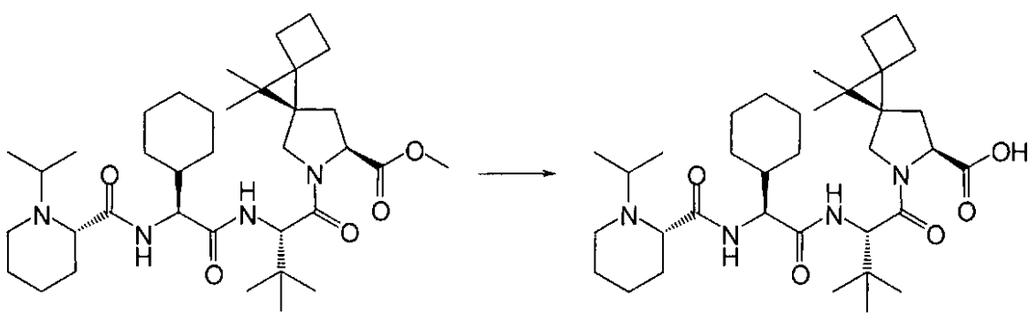


Una solución del ácido (S)-1-isopropil-piperidin-2-carboxílico (0.497 gramos; 2.90 milimoles), y HATU (1.65 gramos; 4.35 milimoles) en dicloro-metano (100 mililitros), se enfrió a 0°C, y se agregaron metil-éster del ácido (5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil-amino)-3,3-dimetil-butiril]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (1.65 gramos; 2.90 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (2.98 mililitros; 17.4 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y se apagó con bicarbonato acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con dicloro-metano, las fases orgánicas combinadas se

secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 1.62 minutos; M/z = 629 [M+]; HPLC (método A3): Rt = 5.01 minutos.

Paso c

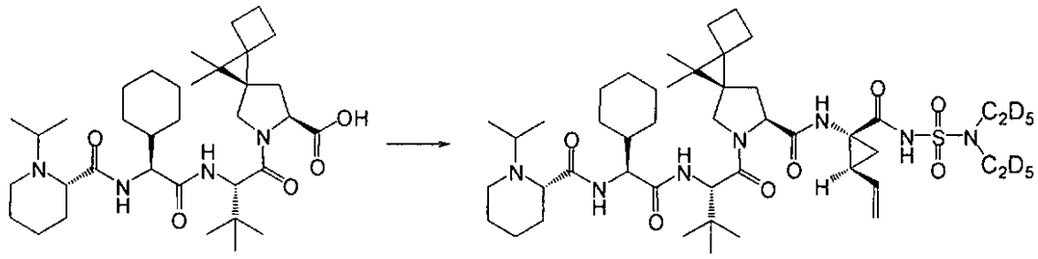
Ácido (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-ciclohexil-2-[((S)-1-isopropil-piperidin-2-carbonil)-amino]-acetil-amino}-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico



A una solución del metil-éster del ácido (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-ciclohexil-2-[((S)-1-isopropil-piperidin-2-carbonil)-amino]-acetil-amino}-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.69 gramos; 1.10 milimoles) en tetrahidrofurano/metanol/agua (2:1:1; 20 mililitros), se le agregó monohidrato de LiOH (0.138 gramos; 3.3 milimoles), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, se agregó agua, el producto se congeló en nitrógeno líquido, y se liofilizó durante la noche, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 1.50 minutos; M/z = 615 [M+]; HPLC (método A3): Rt = 4.38 minutos.

165

Paso d



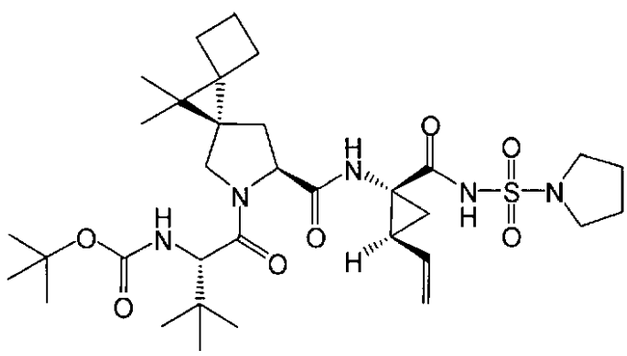
Una solución del ácido (5R,8S)-7-((S)-2-{(S)-2-ciclohexil-2-[((S)-1-isopropil-piperidin-2-carbonil)-amino]-acetil-amino}-3,3-dimetil-butiril)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxílico (0.040 gramos; 0.065 milimoles), y HATU (0.050 gramos; 0.130 milimoles) en N,N'-dimetil-formamida (2 mililitros), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de di-isopropil-etil-amina (0.057 mililitros; 0.325 milimoles), y ((1R,2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropan-carbonil)-amida del ácido (D10)-dietil-amino-1-sulfónico (0.040 gramos; 0.130 milimoles) (preparada de una manera análoga a la descrita para el intermediario III, empezando a partir de la D10-dietil-amina deuterada comercialmente disponible) en N,N'-dimetil-formamida (2 mililitros), la mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se purificó sin procesamiento mediante HPLC de preparación (método L), para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (método E): Rt = 1.76 minutos; M/z = 869 [M+H], HPLC (método A3) Rt = 5.78 minutos.

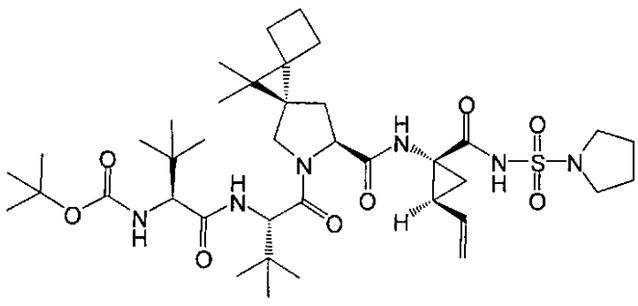
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 0.79-0.87 (m, 9 H), 0.92-0.96 (m, 9 H), 1.00-1.18 (m, 6 H), 1.22-1.29 (m, 1 H), 1.32-1.39 (m, 1 H), 1.43-1.51 (m, 2 H), 1.53-1.73 (m,

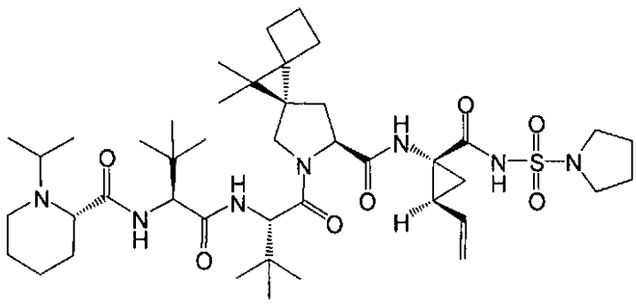
11 H), 1.74-1.93 (m, 8 H), 2.05-2.14 (m, 2 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 2.77 (dd, 1 H), 2.66-1.74 (m, 1 H), 2.89 (dd, 1 H), 3.53 (dd, 2 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.50 (d, 1 H), 5.15 (dd, 2 H), 5.54 (ddd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H).

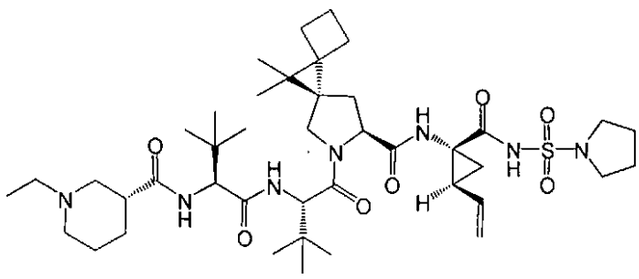
En la Tabla A se proporcionan compuestos adicionales de la invención. Los compuestos 1 a 203 se han preparado mediante los métodos de los Ejemplos 1 a 19 o mediante procedimientos sintéticos que son análogos a los procedimientos empleados en los Ejemplos 1 a 19. En la Tabla C se proporcionan los datos de caracterización física y los datos biológicos para cada compuesto de la Tabla A.

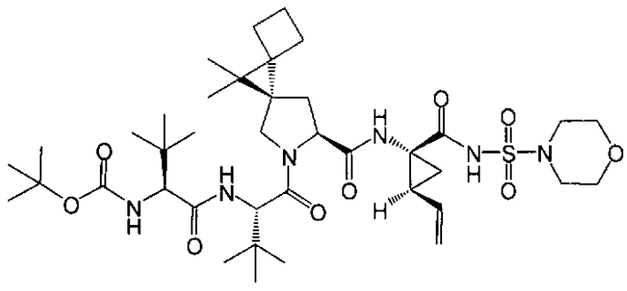
TABLA A

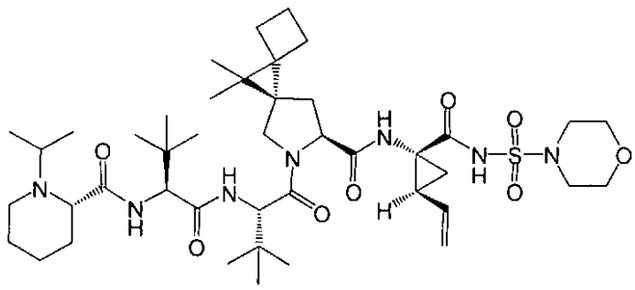
Comp. #	Estructura	Nombre
1		[(1S)-1-{[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-({(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-carbamoil)-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il]-

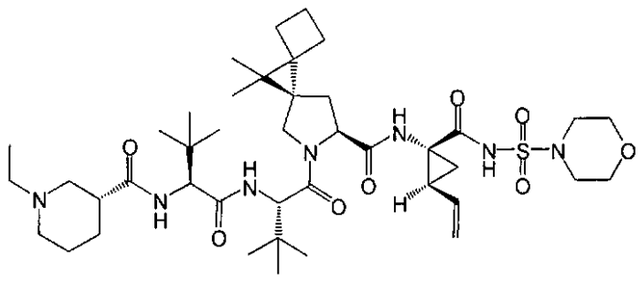
Comp. #	Estructura	Nombre
		carbonil}-2,2-dimetil-propil]-carbamato de terbutilo
2		[(1S)-1-{[(1S)-1-{[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-({(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-carbamoil)-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-carbamoil}-2,2-dimetil-propil]-carbamato de terbutilo

Comp. #	Estructura	Nombre
3		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

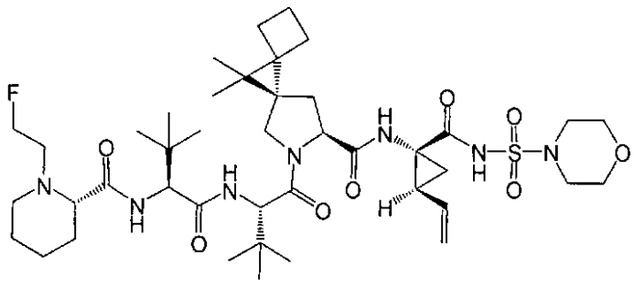
Comp. #	Estructura	Nombre
4		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(3R)-1-etil-piperidin-3-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

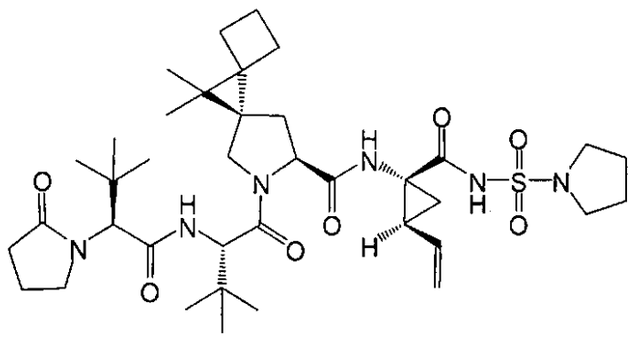
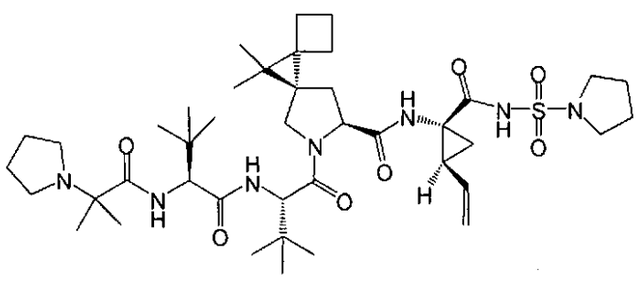
Comp. #	Estructura	Nombre
5		[(1S)-1-{[(1S)-1-{[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-({(1R,2S)-1-[(morfolin-4-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-carbamoil)-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-carbamoil}-2,2-dimetil-propil]-carbamato de terbutilo

Comp. #	Estructura	Nombre
6		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(morfolin-4-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

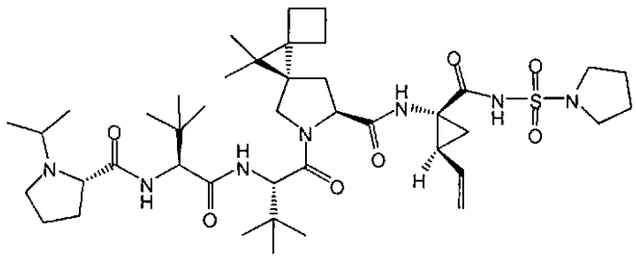
Comp. #	Estructura	Nombre
7		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(3R)-1-etil-piperidin-3-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(morfolin-4-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

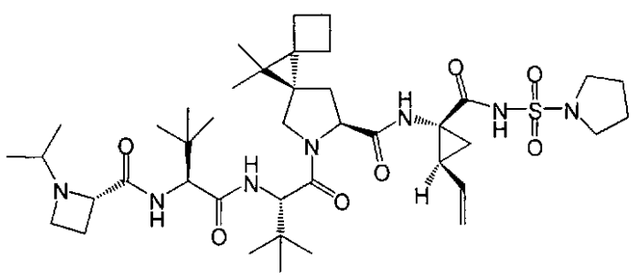
169

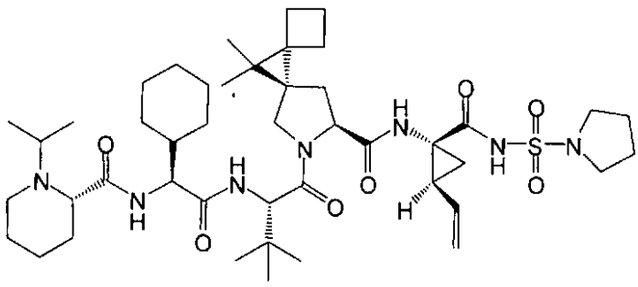
Comp. #	Estructura	Nombre
8		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-(2-fluoro-etil)-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(morfolin-4-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

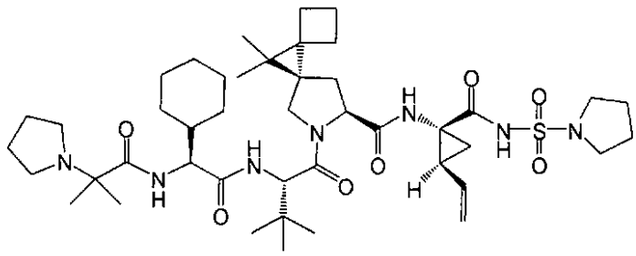
Comp. #	Estructura	Nombre
9		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
10		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-3,3-dimetil-2-[(2-metil-2-pirrolidin-1-il-propanoil)-

170

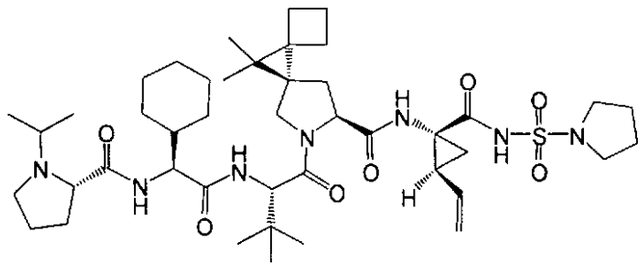
Comp. #	Estructura	Nombre
		amino]butanoil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
11		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-

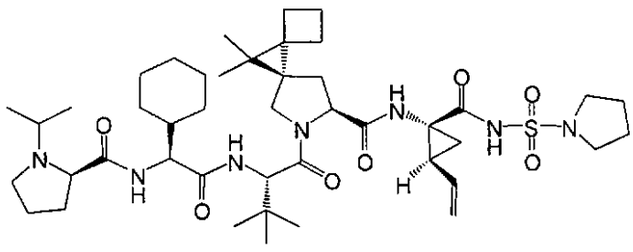
Comp. #	Estructura	Nombre
		dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
12		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-azetidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-

Comp. #	Estructura	Nombre
		carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
13		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-

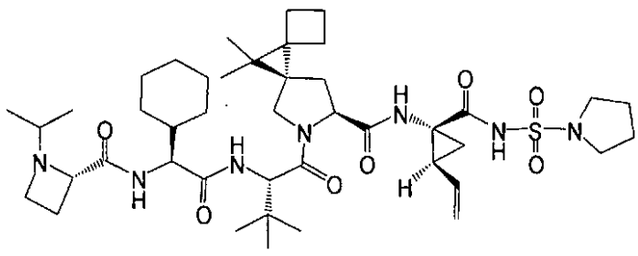
Comp. #	Estructura	Nombre
		[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
14		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(2-metil-2-pirrolidin-1-il-propanoil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

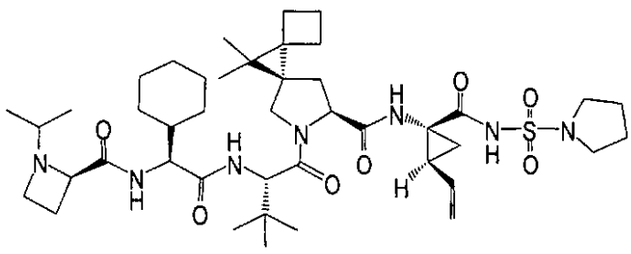
172

Comp. #	Estructura	Nombre
15		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

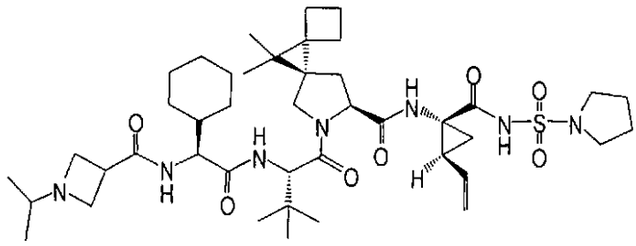
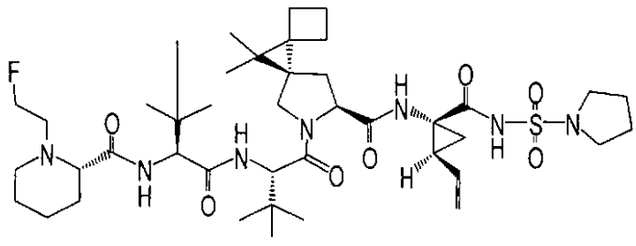
Comp. #	Estructura	Nombre
16		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

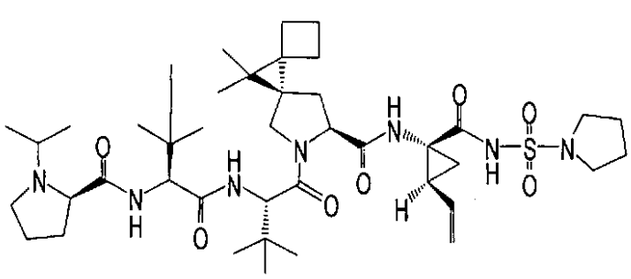
173

Comp. #	Estructura	Nombre
17		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-azetidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

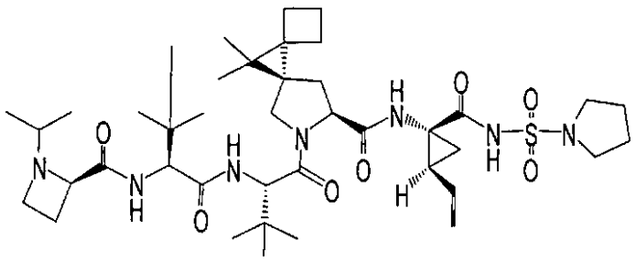
Comp. #	Estructura	Nombre
18		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-azetidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

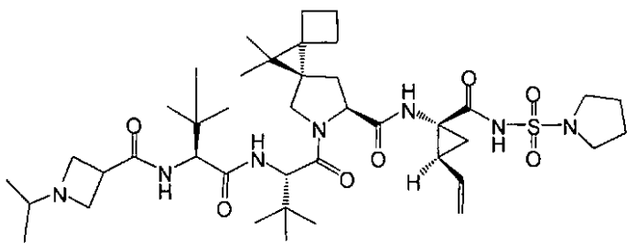
174

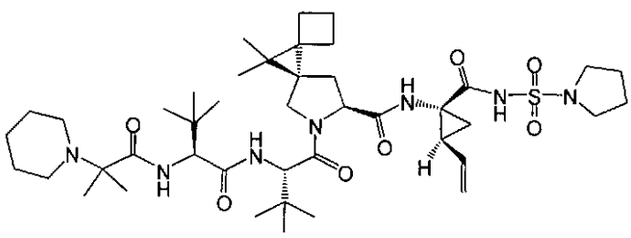
Comp. #	Estructura	Nombre
19		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-{[(1-isopropil-azetidin-3-il)-carbonil]-amino}-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
20		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-(2-fluoro-etil)-piperidin-2-il]-

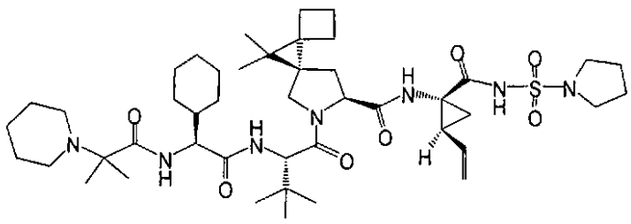
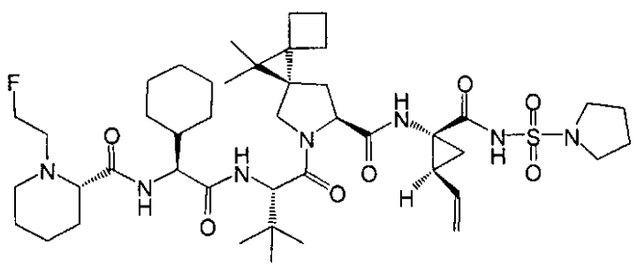
Comp. #	Estructura	Nombre
		carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
21		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2R)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-

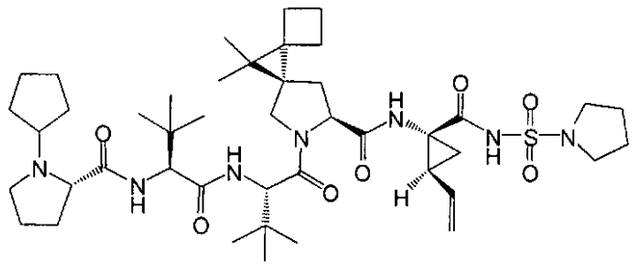
175

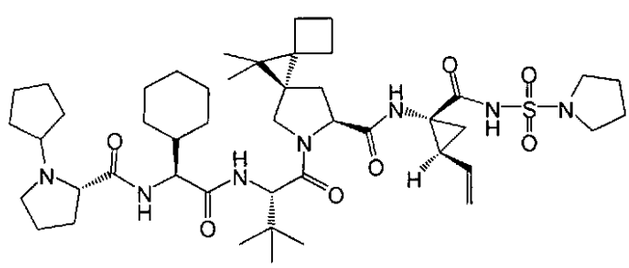
Comp. #	Estructura	Nombre
		3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
22		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2R)-1-isopropil-azetidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-

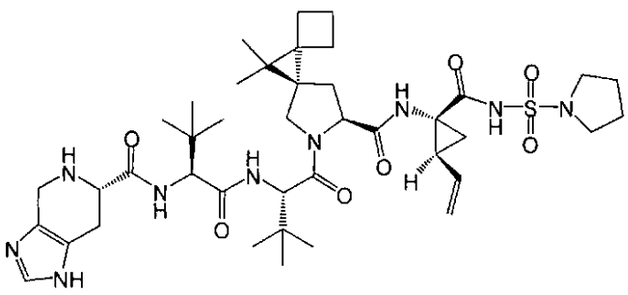
Comp. #	Estructura	Nombre
		[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
23		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(1-isopropil-azetidin-3-il)-carbonil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-

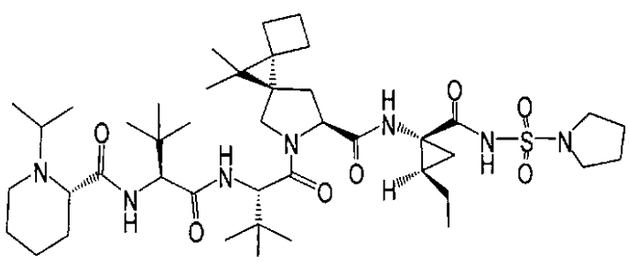
Comp. #	Estructura	Nombre
		di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
24		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-3,3-dimetil-2-[(2-metil-2-piperidin-1-il-propanoil)-amino]butanoil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

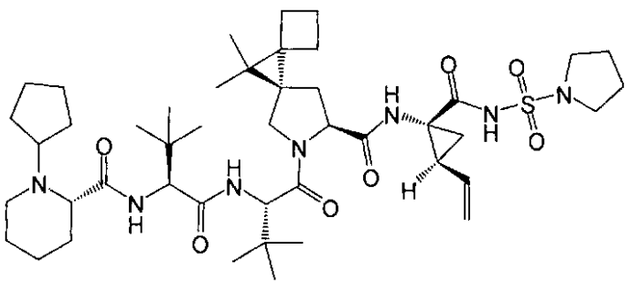
Comp. #	Estructura	Nombre
25		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(2-metil-2-piperidin-1-il-propanoil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
26		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-(2-

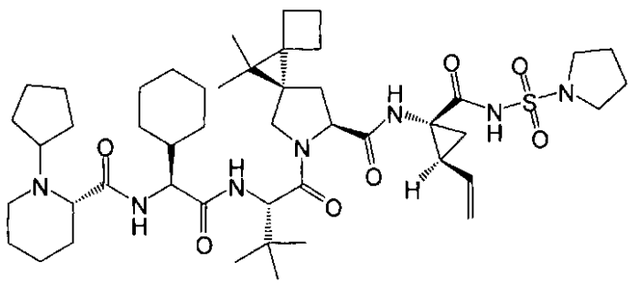
Comp. #	Estructura	Nombre
		fluoro-etil)-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
27		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ciclopentil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-

Comp. #	Estructura	Nombre
		3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
28		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-ciclopentil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-

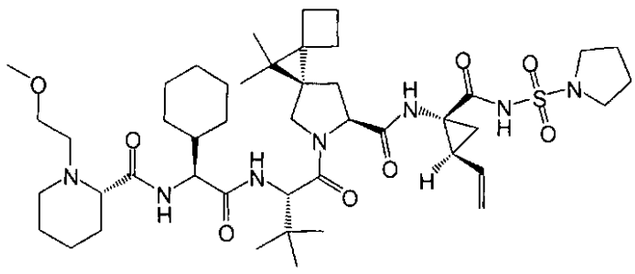
Comp. #	Estructura	Nombre
		{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
29		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-3,3-dimetil-2-{[(6S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5-c]-piridin-6-il-carbonil]-amino}butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-

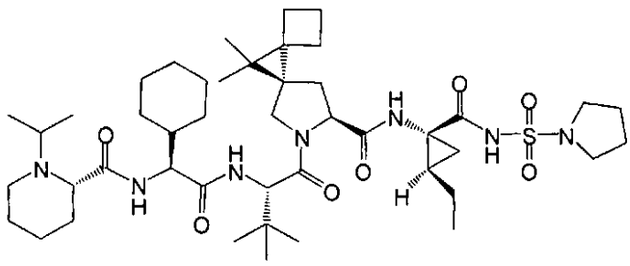
Comp. #	Estructura	Nombre
		sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
		(5R,8S)-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-

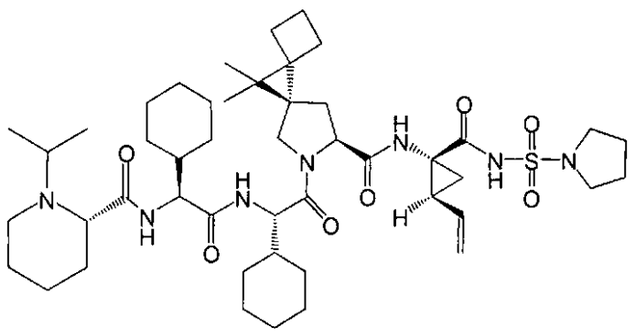
Comp. #	Estructura	Nombre
		dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
31		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-ciclopentil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-

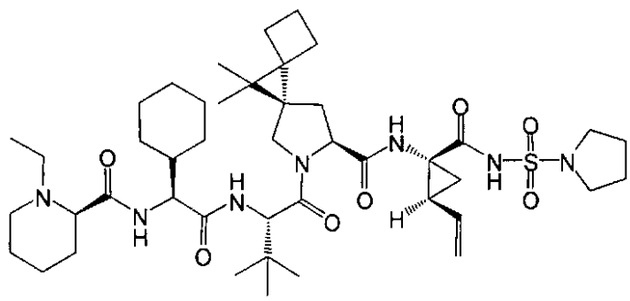
Comp. #	Estructura	Nombre
		carboxamida
32		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-ciclopentil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

180

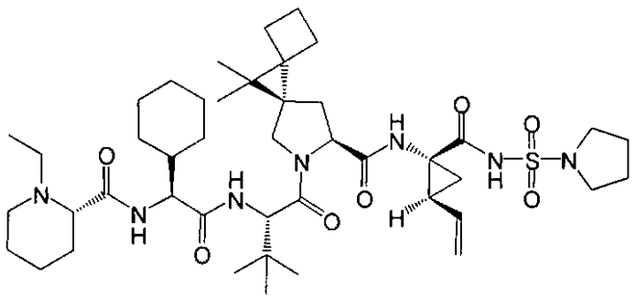
Comp. #	Estructura	Nombre
33		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-(2-metoxi-etil)-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

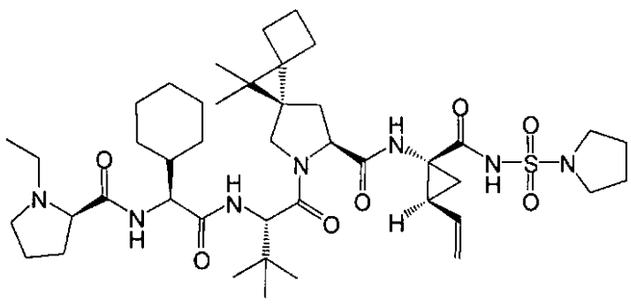
Comp. #	Estructura	Nombre
34		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
35		(5R,8S)-7-[(2S)-2-ciclohexil-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

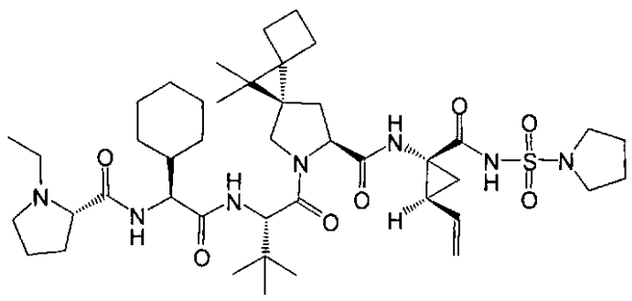
Comp. #	Estructura	Nombre
36		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

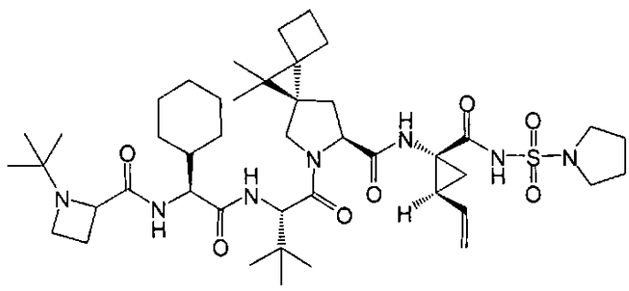
182

Comp. #	Estructura	Nombre
37		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

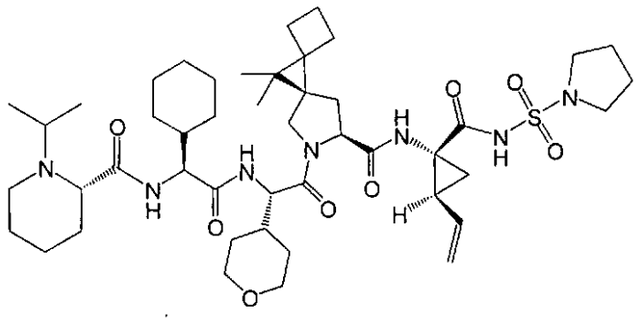
Comp. #	Estructura	Nombre
38		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

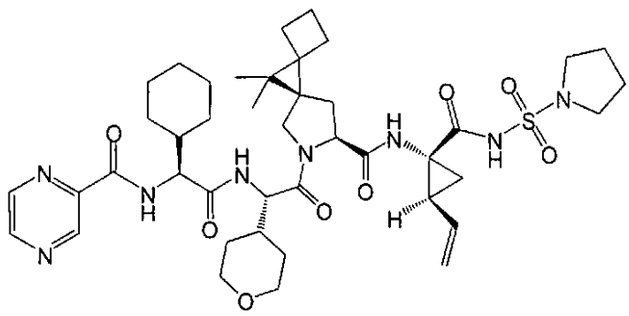
183

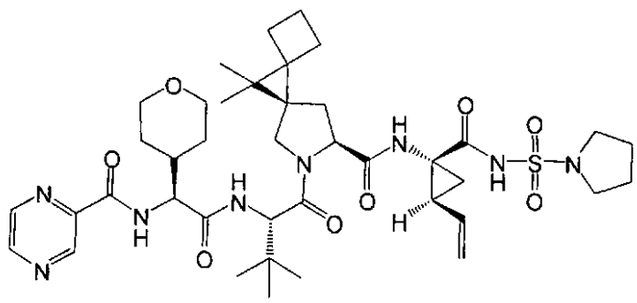
Comp. #	Estructura	Nombre
39		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

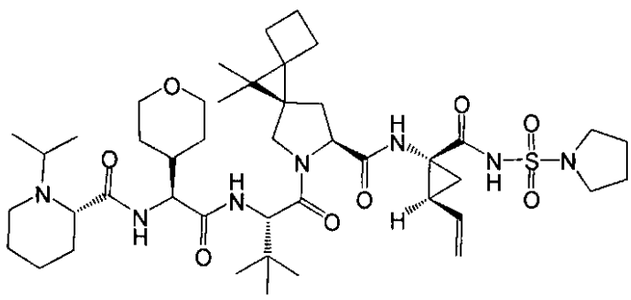
Comp. #	Estructura	Nombre
40		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(1-terbutil-azetidin-2-il)-carbonil]-amino}-2-ciclohexil-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

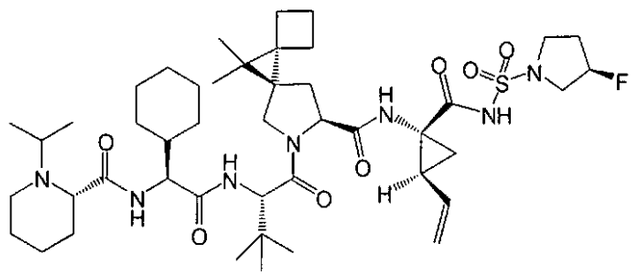
184

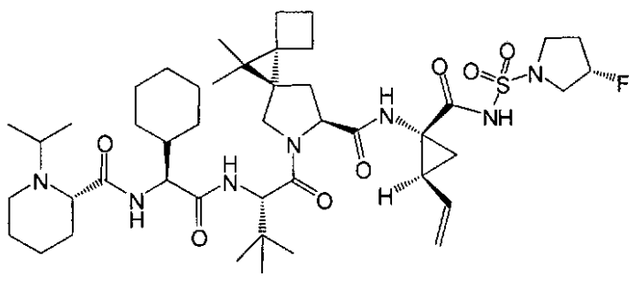
Comp. #	Estructura	Nombre
41		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
42		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

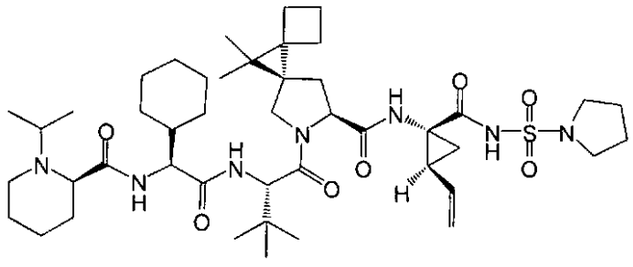
Comp. #	Estructura	Nombre
43		(5R,8S)-7-[(2S)-3,3-dimetil-2-{[(2S)-2-[(pirazin-2-il-carbonil)-amino]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-amino}butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

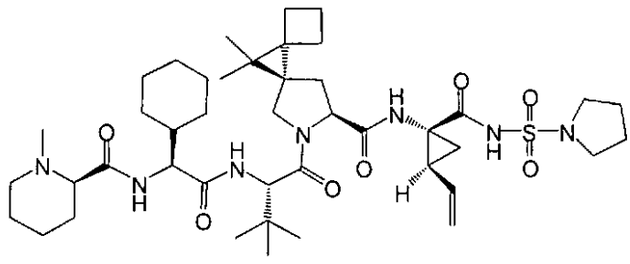
Comp. #	Estructura	Nombre
44		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

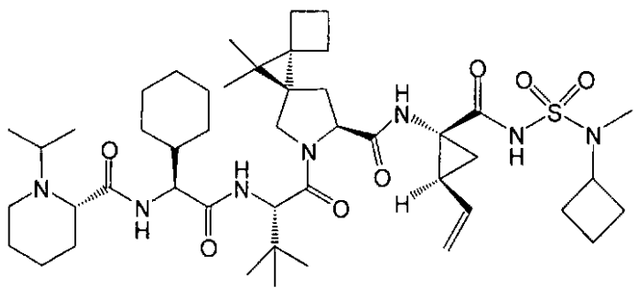
Comp. #	Estructura	Nombre
45		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[(3R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

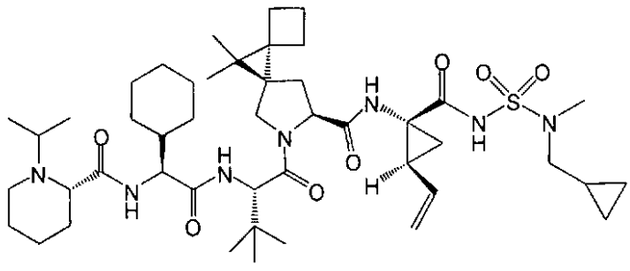
Comp. #	Estructura	Nombre
46		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[(3S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

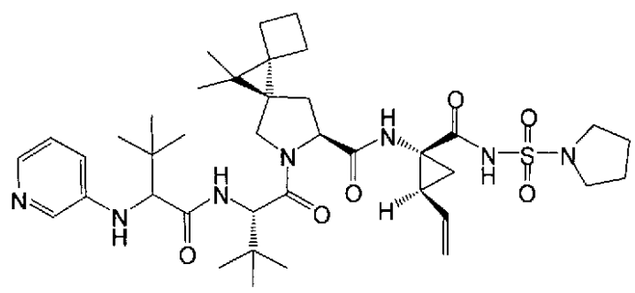
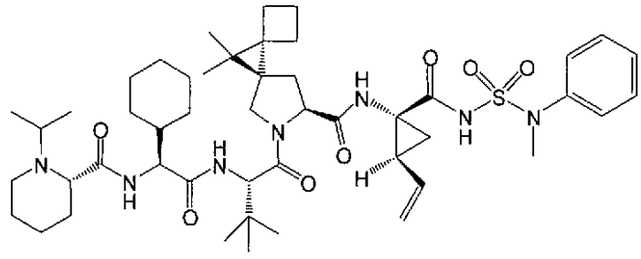
(87

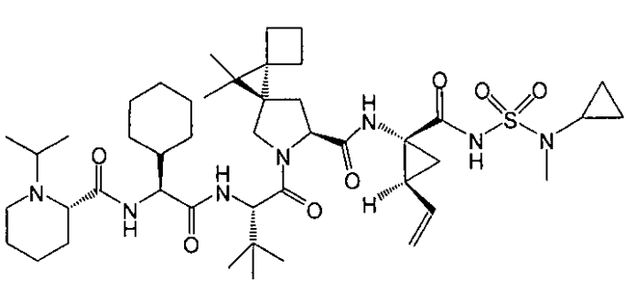
Comp. #	Estructura	Nombre
47		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
48		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-metil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

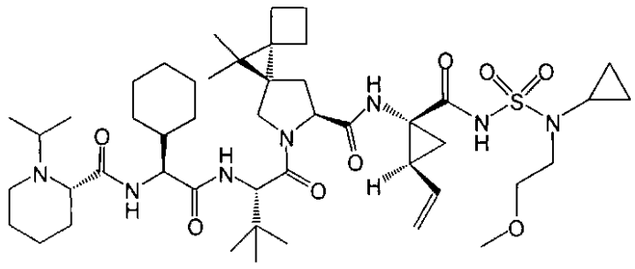
Comp. #	Estructura	Nombre
49		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-({[ciclobutil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

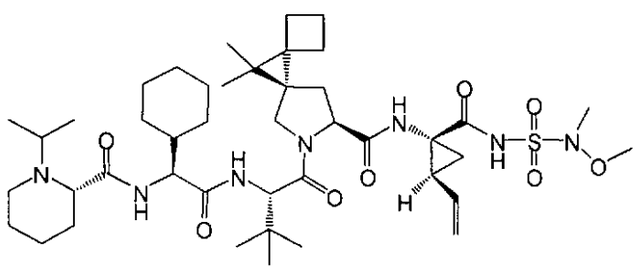
Comp. #	Estructura	Nombre
50		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[(ciclopropil-metil)-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

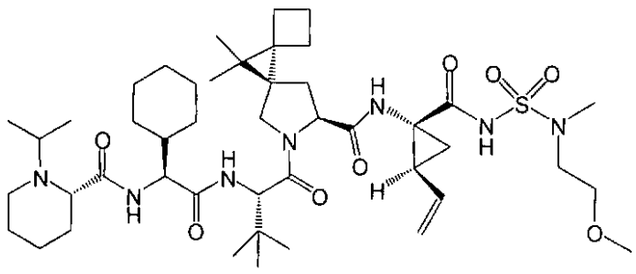
Comp. #	Estructura	Nombre
51		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[3,3-dimetil-2-(piridin-3-il-amino)-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
52		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-

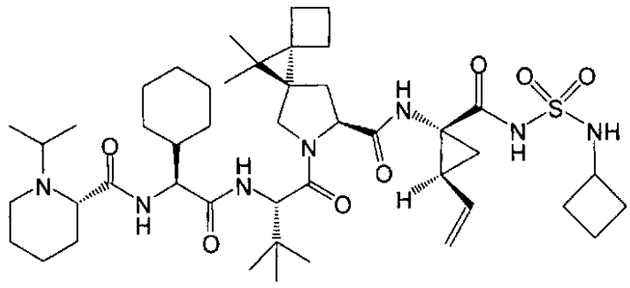
Comp. #	Estructura	Nombre
		carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-({[metil-(fenil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
53		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-

190

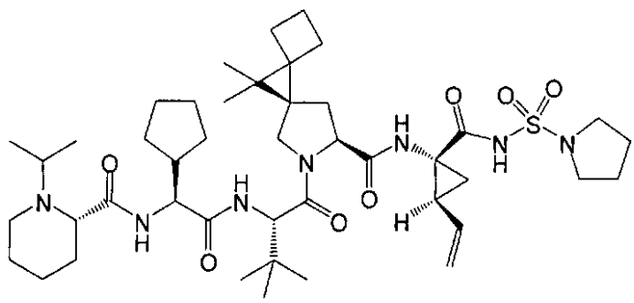
Comp. #	Estructura	Nombre
		N-[(1R,2S)-1-({[ciclopropil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
54		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[ciclopropil-(2-

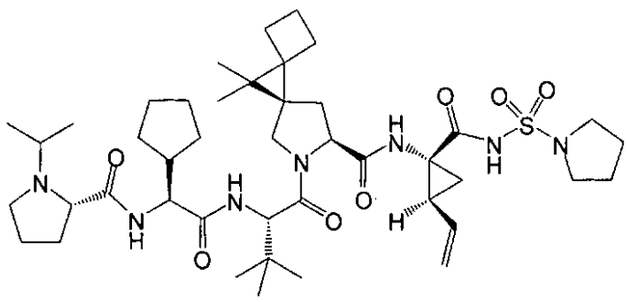
Comp. #	Estructura	Nombre
		metoxi-etil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
55		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[metoxi(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-

Comp. #	Estructura	Nombre
		ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
56		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[(2-metoxi-etil)-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-

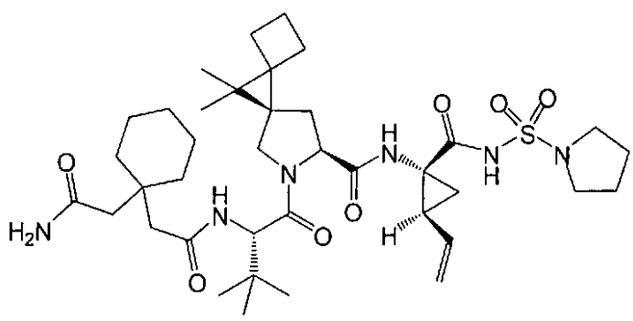
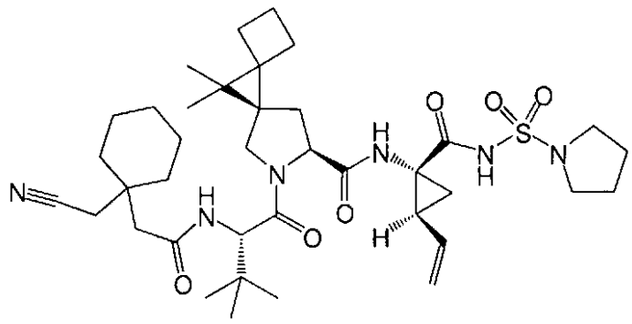
Comp. #	Estructura	Nombre
		espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
57		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(ciclobutil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

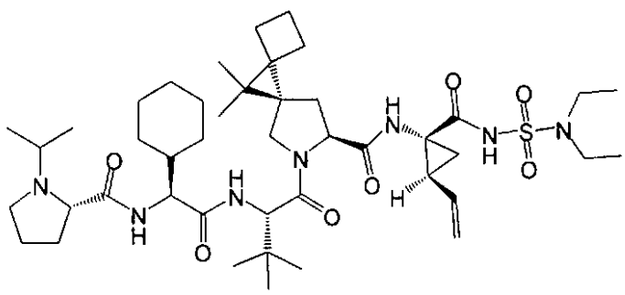
192

Comp. #	Estructura	Nombre
58		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclopentil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

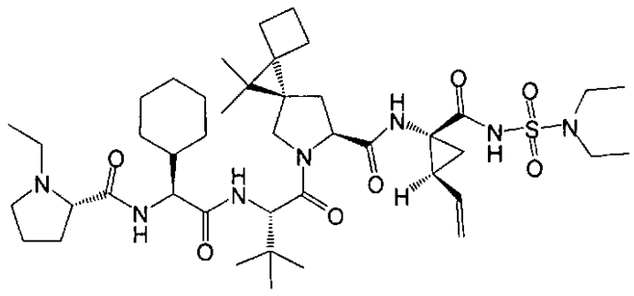
Comp. #	Estructura	Nombre
59		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclopentil-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

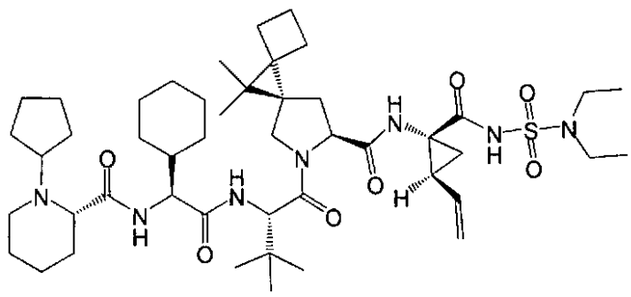
193

Comp. #	Estructura	Nombre
60		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[1-(2-amino-2-oxoetil)-ciclohexil]acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
61		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[1-(ciano-metil)-ciclohexil]acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-

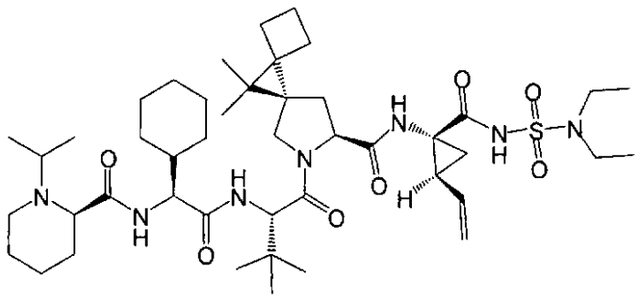
Comp. #	Estructura	Nombre
		{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
62		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-

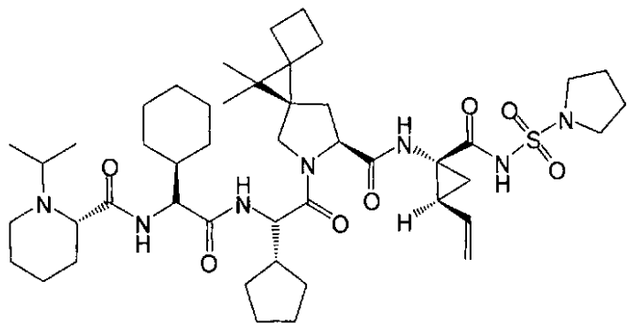
199

Comp. #	Estructura	Nombre
		ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
63		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-

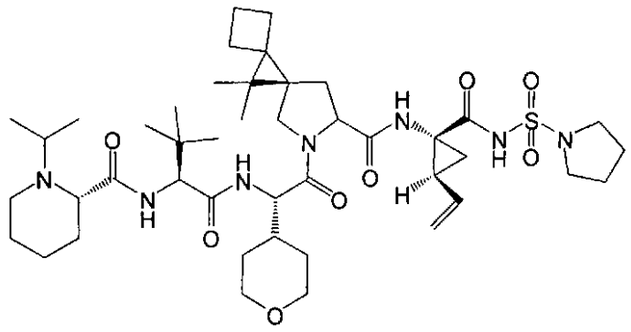
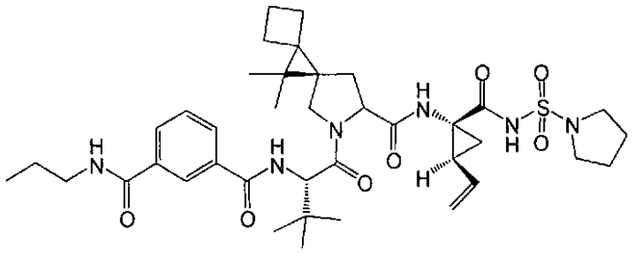
Comp. #	Estructura	Nombre
		carboxamida
64		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-ciclopentil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

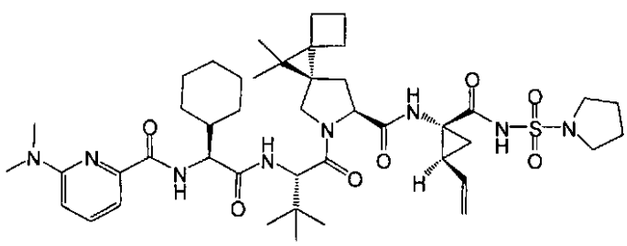
195

Comp. #	Estructura	Nombre
65		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

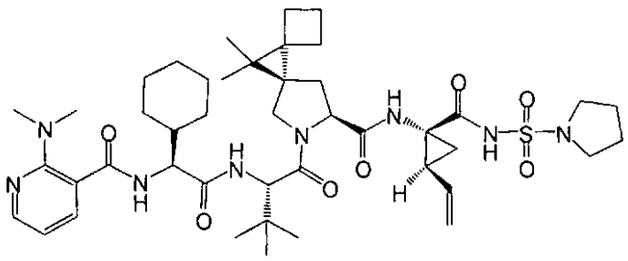
Comp. #	Estructura	Nombre
66		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-ciclopentil-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

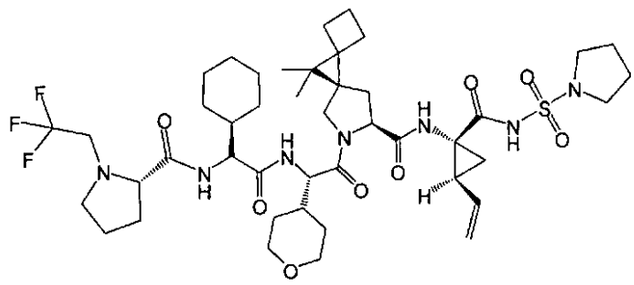
196

Comp. #	Estructura	Nombre
67		(5R)-7-[(2S)-2-[(N-{[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-3-metil-L-valil)-amino]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
68		N-[(1S)-1-{[(5R)-10,10-dimetil-8-({(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-

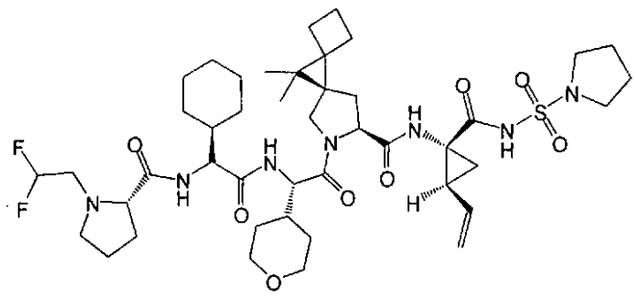
Comp. #	Estructura	Nombre
		sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-carbamoil)-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-N'-propil-isoftalamida
69		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[6-(dimetil-amino)-piridin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-

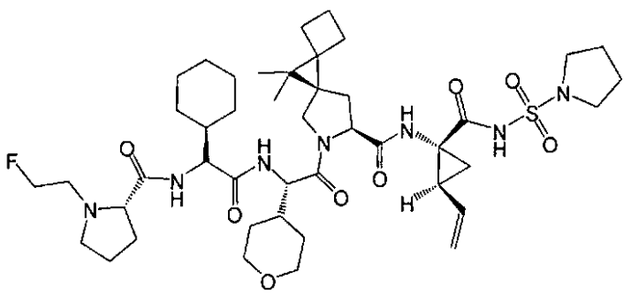
197

Comp. #	Estructura	Nombre
		carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
70		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[2-(dimetil-amino)-piridin-3-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-

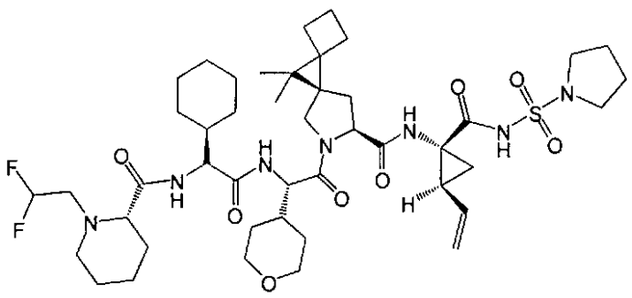
Comp. #	Estructura	Nombre
		carboxamida
71		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

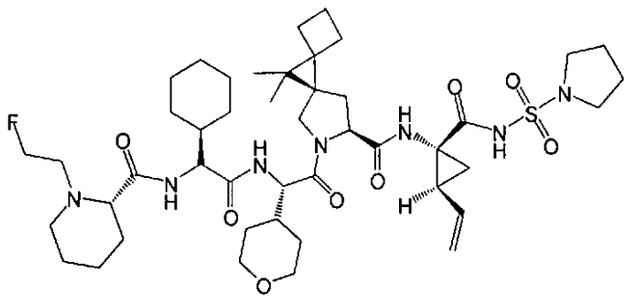
198

Comp. #	Estructura	Nombre
72		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-(2,2-difluoro-etil)-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

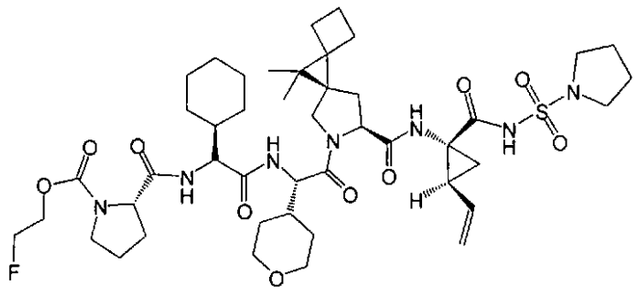
Comp. #	Estructura	Nombre
73		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-(2-fluoro-etil)-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

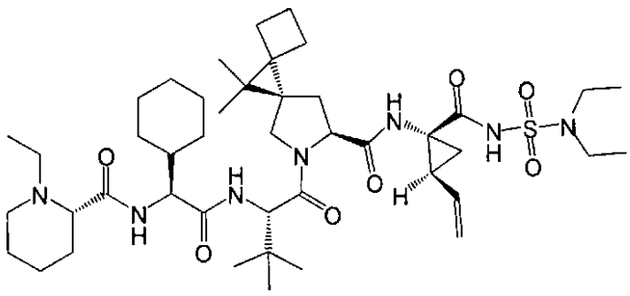
199

Comp. #	Estructura	Nombre
74		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

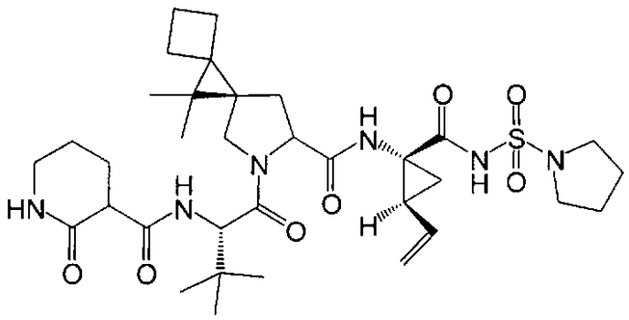
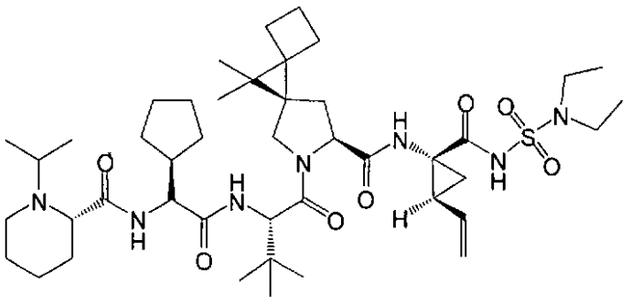
Comp. #	Estructura	Nombre
75		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-(2-fluoro-etil)-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

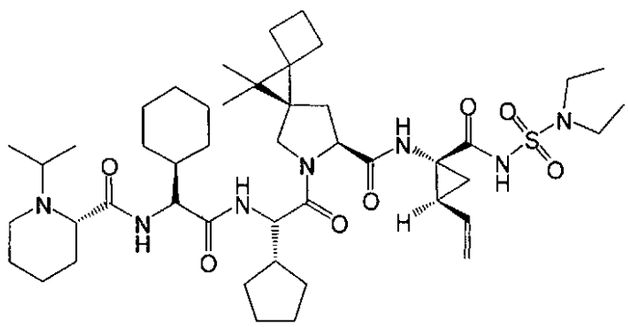
200

Comp. #	Estructura	Nombre
76		(2S)-2-{[(1S)-1-ciclohexil-2-{[(1S)-2-[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-({(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-carbamoil)-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-etil]-amino}-2-oxoetil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxilato de 2-fluoro-etilo

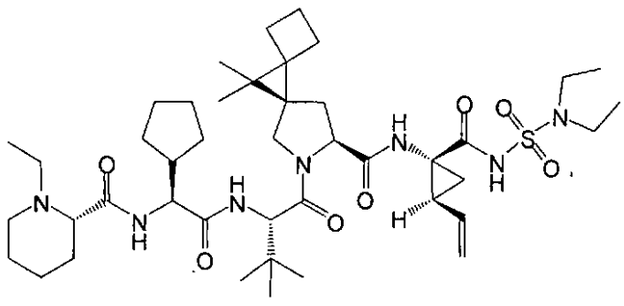
Comp. #	Estructura	Nombre
77		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

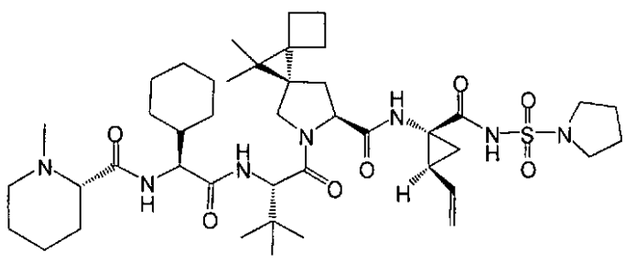
201

Comp. #	Estructura	Nombre
78		(5R)-7-[(2S)-3,3-dimetil-2-{[(2-oxo-piperidin-3-il)-carbonil]-amino}butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
79		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclopentil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-

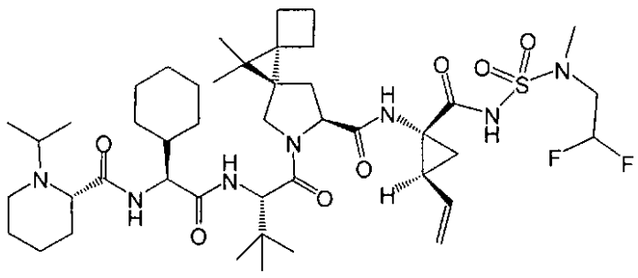
Comp. #	Estructura	Nombre
		acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
80		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-ciclopentil-acetil]-N-[(1R,2S)-1-

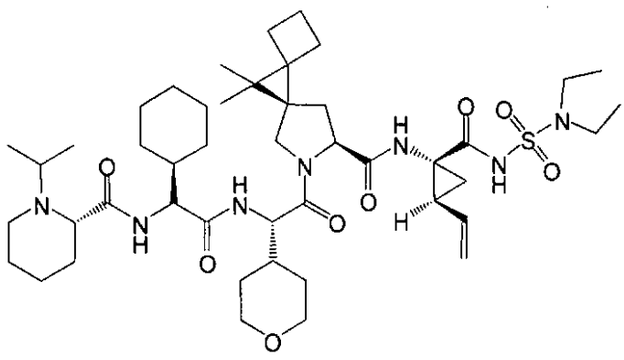
202

Comp. #	Estructura	Nombre
		{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
81		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclopentil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-

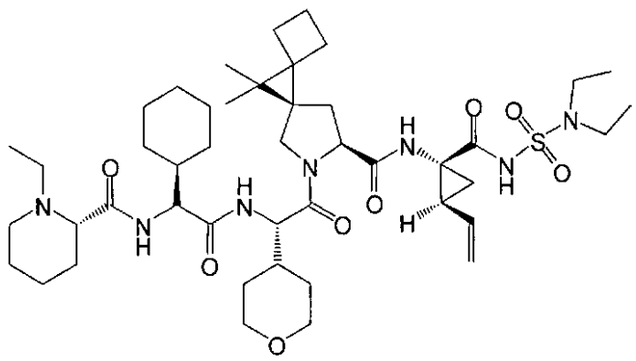
Comp. #	Estructura	Nombre
		dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
82		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-metil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

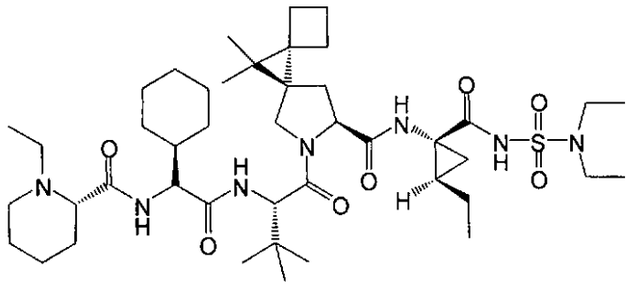
203

Comp. #	Estructura	Nombre
83		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[(2,2-difluoro-etil)-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

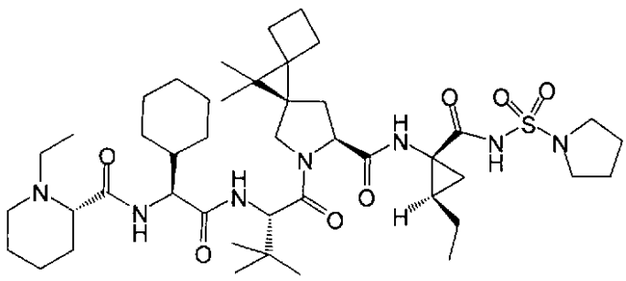
Comp. #	Estructura	Nombre
84		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

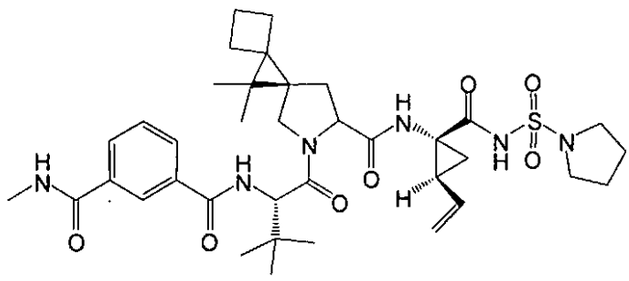
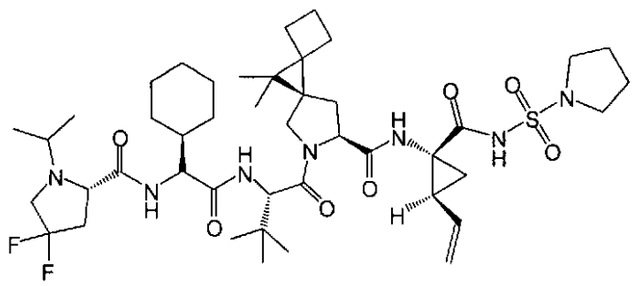
204

Comp. #	Estructura	Nombre
85		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

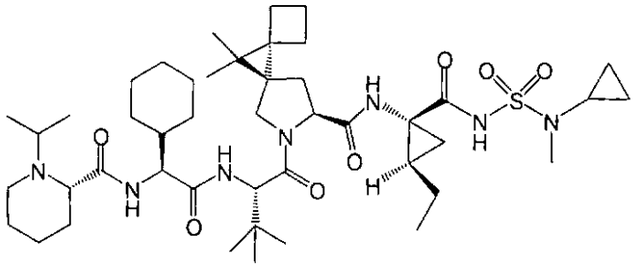
Comp. #	Estructura	Nombre
86		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-etil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

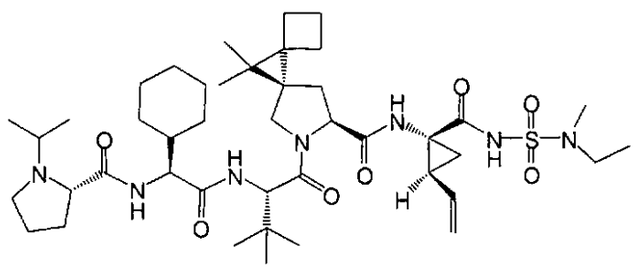
205

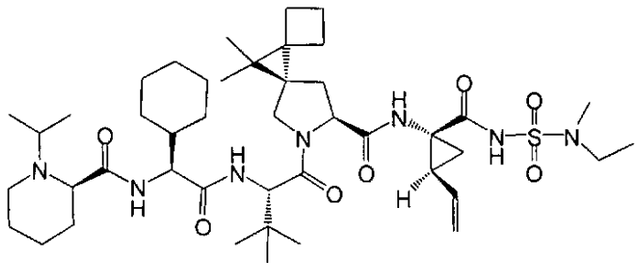
Comp. #	Estructura	Nombre
87		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

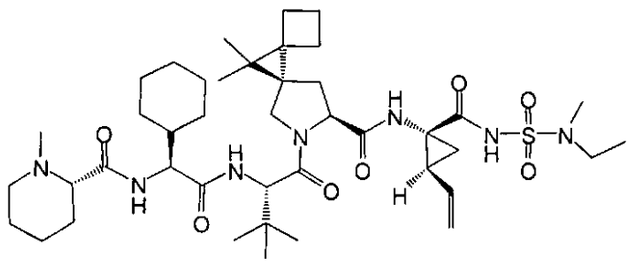
Comp. #	Estructura	Nombre
88		N-[(1S)-1-{[(5R)-10,10-dimetil-8-({(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-carbamoil)-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-N'-metil-isoftalamida
89		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-4,4-difluoro-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-

206

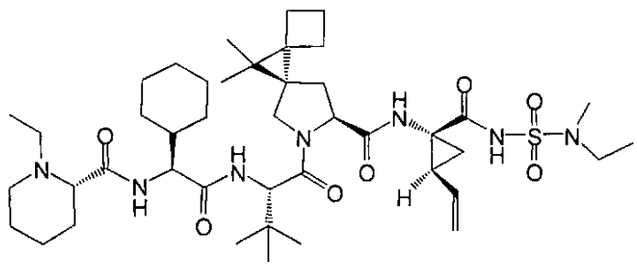
Comp. #	Estructura	Nombre
		acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
90		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-1-

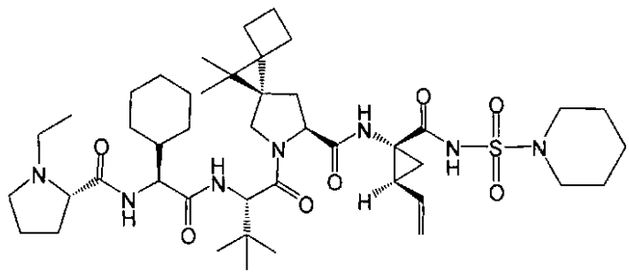
Comp. #	Estructura	Nombre
		({[ciclopropil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-etil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
91		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(metil)-amino]-sulfonil}-

Comp. #	Estructura	Nombre
		carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
92		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-

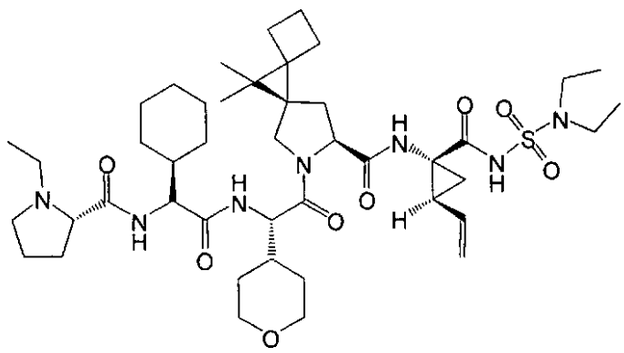
Comp. #	Estructura	Nombre
		espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
93		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-metil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

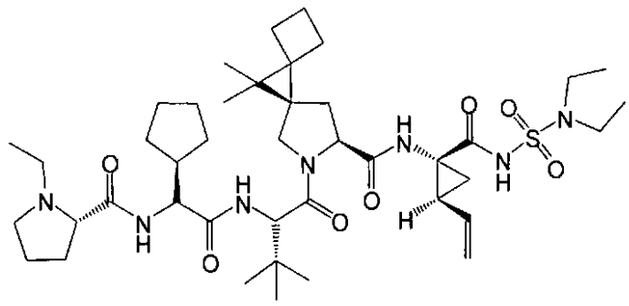
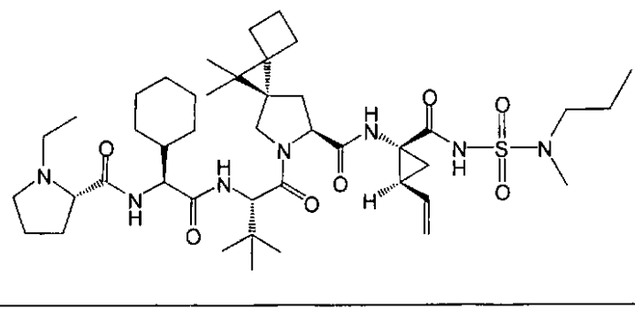
208

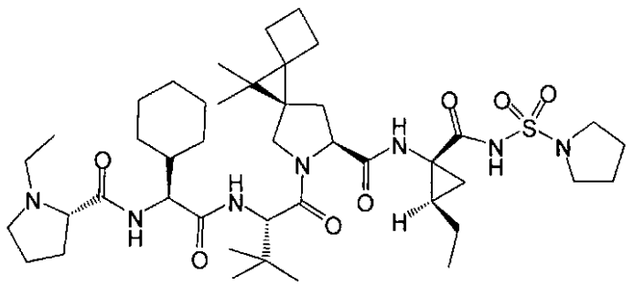
Comp. #	Estructura	Nombre
94		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

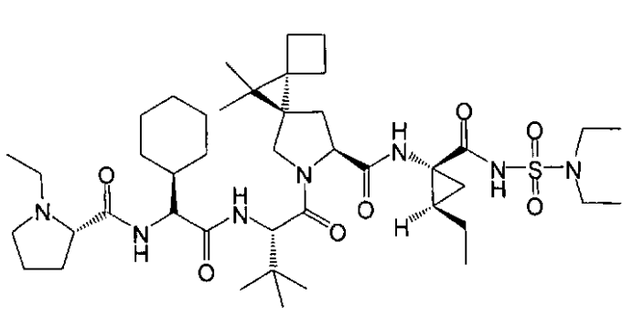
Comp. #	Estructura	Nombre
95		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

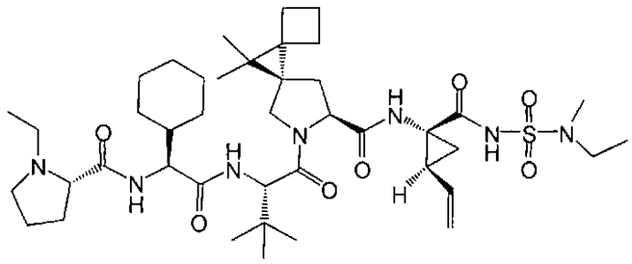
209

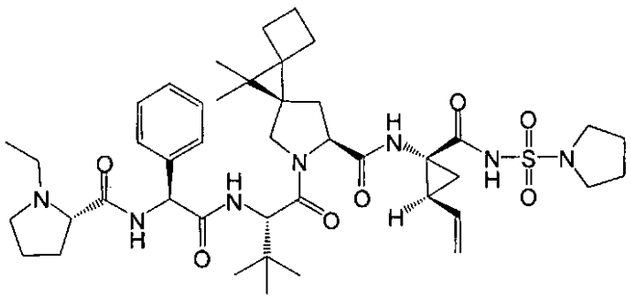
Comp. #	Estructura	Nombre
96		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
97		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclopentil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
98		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-

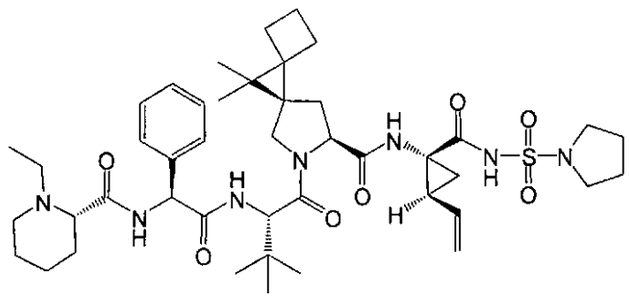
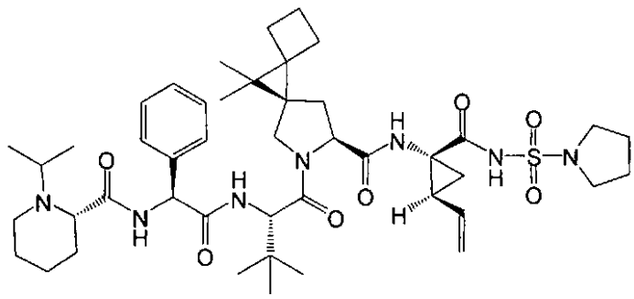
Comp. #	Estructura	Nombre
		pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-({[metil-(propil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
99		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-

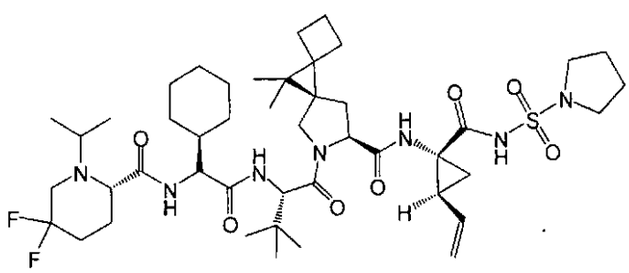
Comp. #	Estructura	Nombre
		N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
100		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-etil-

Comp. #	Estructura	Nombre
		ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
101		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-

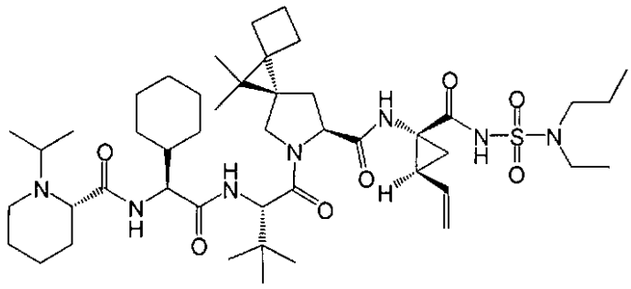
Comp. #	Estructura	Nombre
		carboxamida
102		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-fenil-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

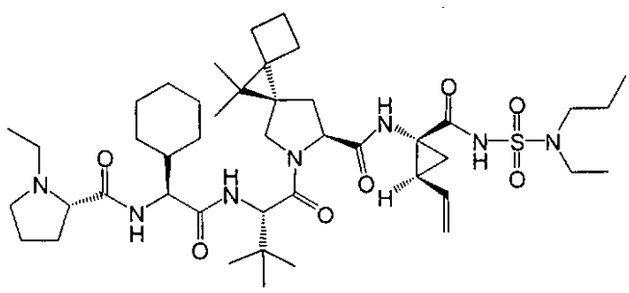
212

Comp. #	Estructura	Nombre
103		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-fenil-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
104		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-

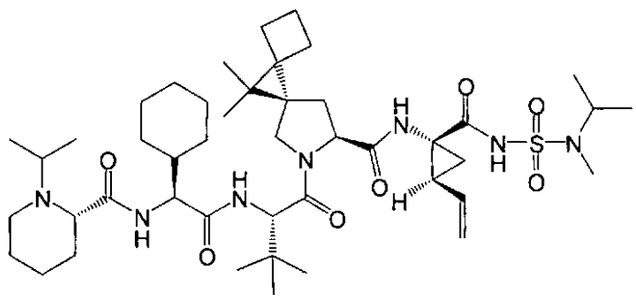
Comp. #	Estructura	Nombre
		2-fenil-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
105		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-5,5-difluoro-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-

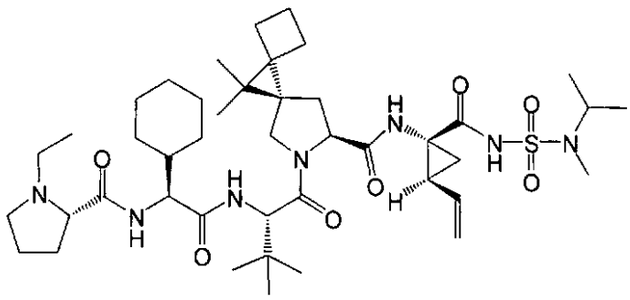
213

Comp. #	Estructura	Nombre
		dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
106		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(propil)-

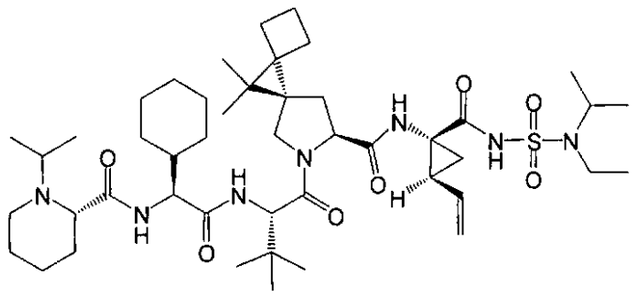
Comp. #	Estructura	Nombre
		amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
107		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(propil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-

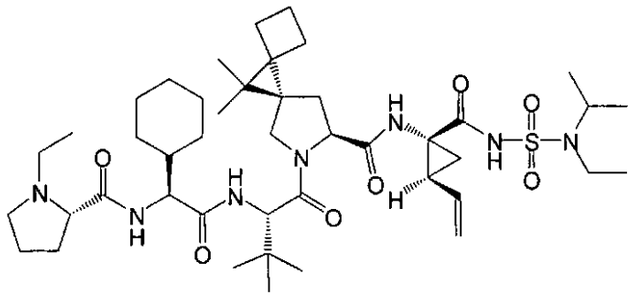
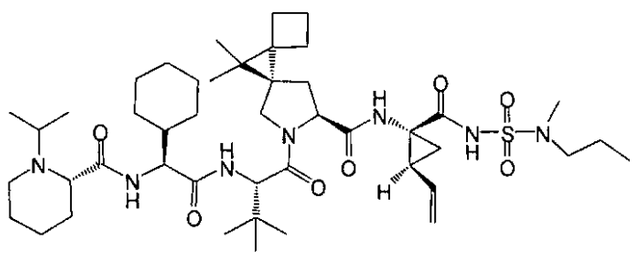
214

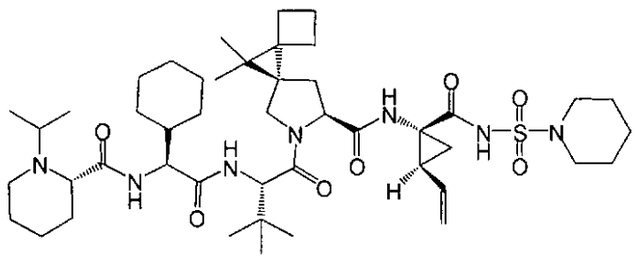
Comp. #	Estructura	Nombre
		espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
108		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[isopropil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-

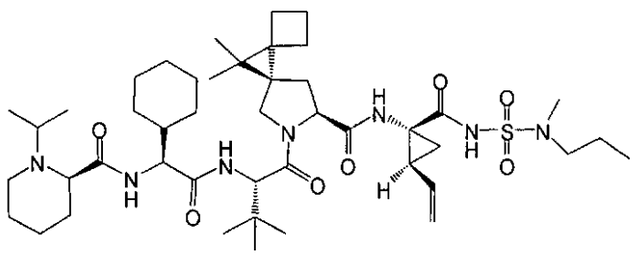
Comp. #	Estructura	Nombre
		carboxamida
109		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[isopropil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

215

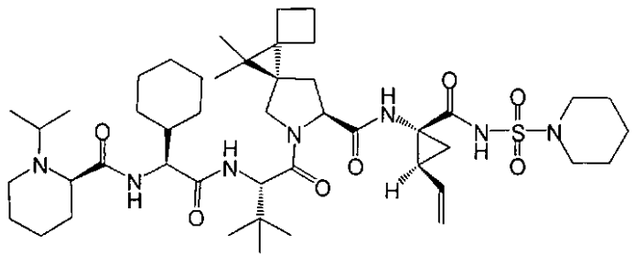
Comp. #	Estructura	Nombre
110		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(isopropil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

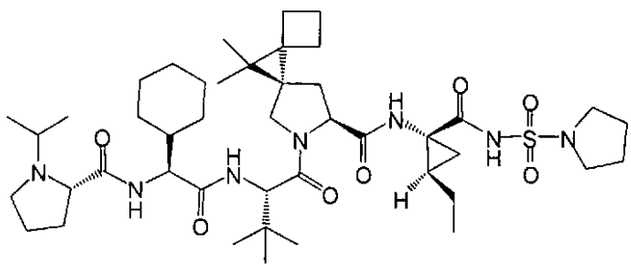
Comp. #	Estructura	Nombre
111		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(isopropil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
112		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-

Comp. #	Estructura	Nombre
		isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-[(1R,2S)-1-({[metil-(propil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
113		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-

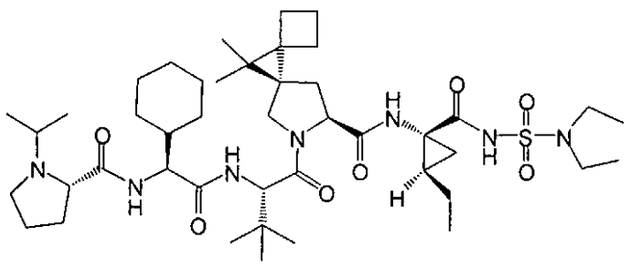
Comp. #	Estructura	Nombre
		acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
114		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-

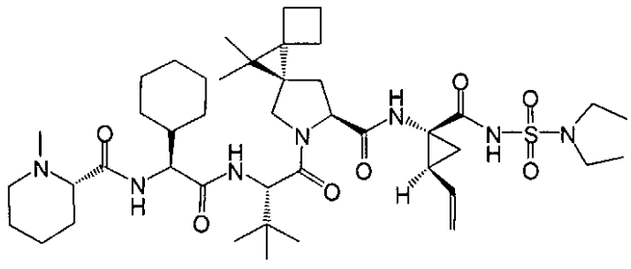
217

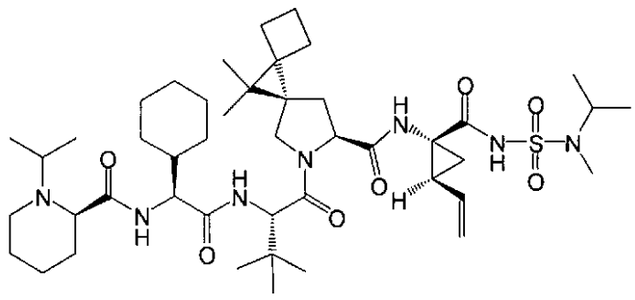
Comp. #	Estructura	Nombre
		[(1R,2S)-1-({[metil-(propil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
115		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(piperidin-1-il-sulfonil)-

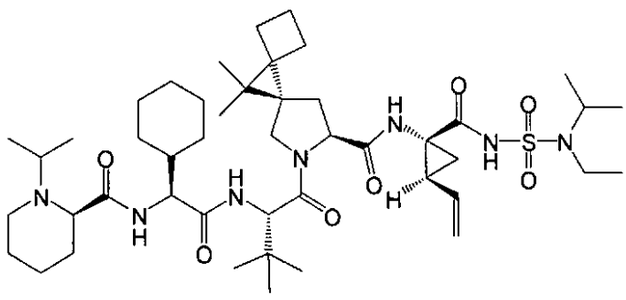
Comp. #	Estructura	Nombre
		carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
116		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-

218

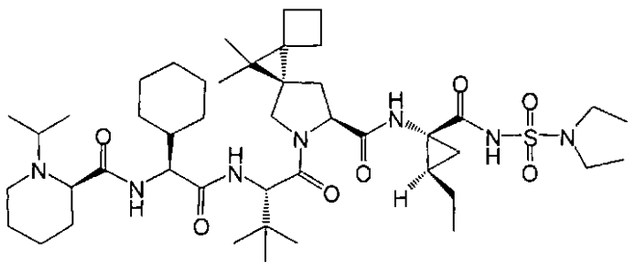
Comp. #	Estructura	Nombre
		decan-8-carboxamida
117		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-etil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

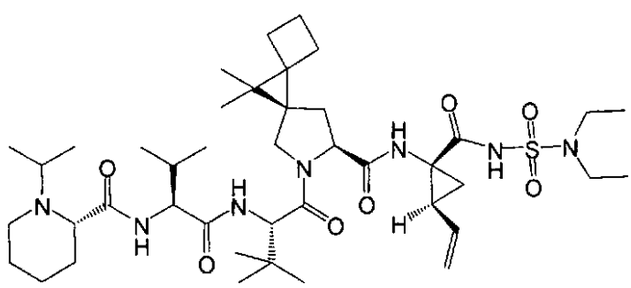
Comp. #	Estructura	Nombre
118		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-metil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
119		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[isopropil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

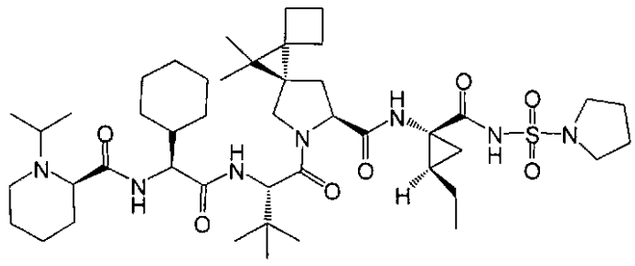
Comp. #	Estructura	Nombre
120		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(isopropil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

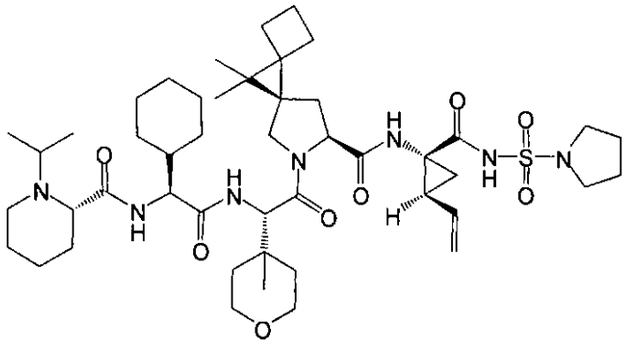
220

Comp. #	Estructura	Nombre
121		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-etil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

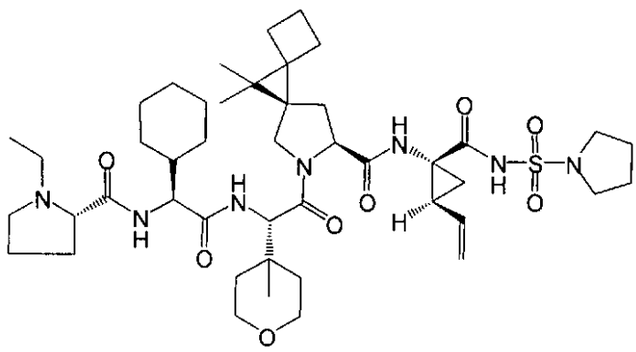
Comp. #	Estructura	Nombre
122		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3-metil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

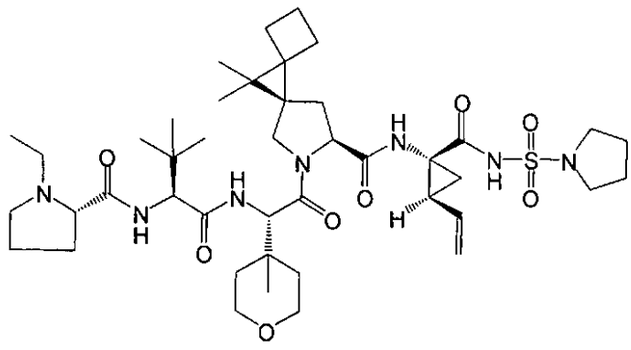
321

Comp. #	Estructura	Nombre
123		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-{(1R,2R)-2-etil-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-ciclopropil}-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

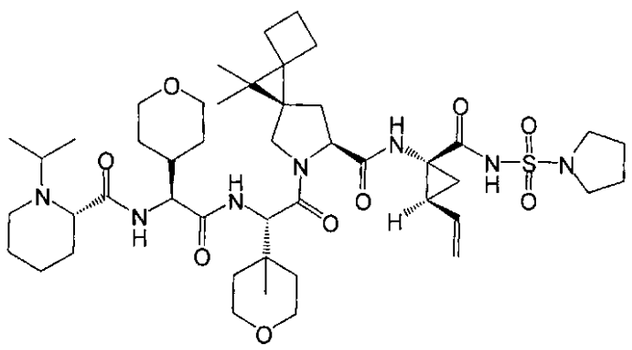
Comp. #	Estructura	Nombre
124		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

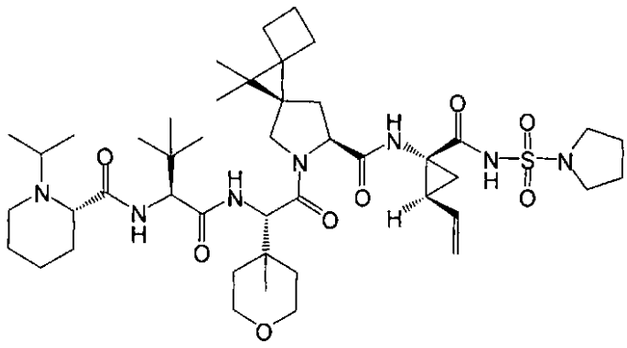
227

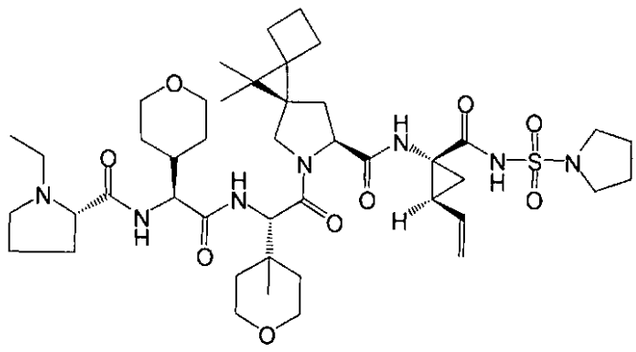
Comp. #	Estructura	Nombre
125		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

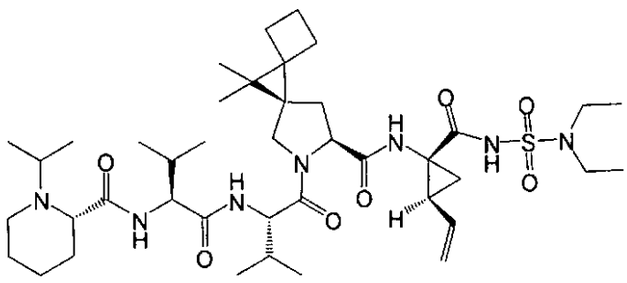
Comp. #	Estructura	Nombre
126		1-etil-L-prolil-N-[(1S)-2-[(5R,8S)-10,10-dimetil-8-({(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-carbamoil)-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-dec-7-il]-1-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxoetil]-3-metil-L-valinamida

223

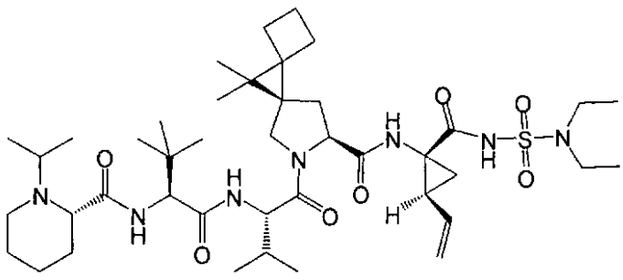
Comp. #	Estructura	Nombre
127		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

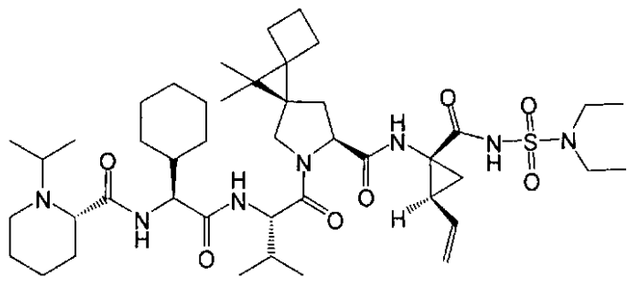
Comp. #	Estructura	Nombre
128		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[(N-{[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-3-metil-L-valil)-amino]-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

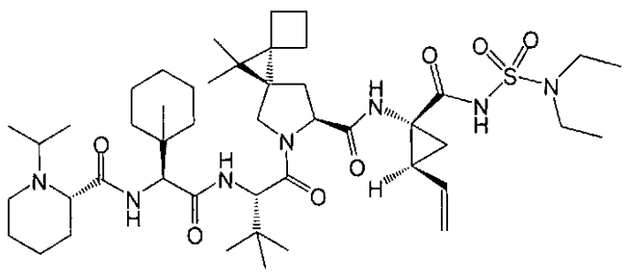
Comp. #	Estructura	Nombre
129		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

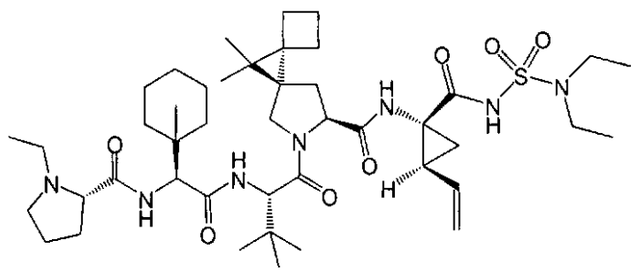
Comp. #	Estructura	Nombre
130		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3-metil-butanoil]-amino}-3-metil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

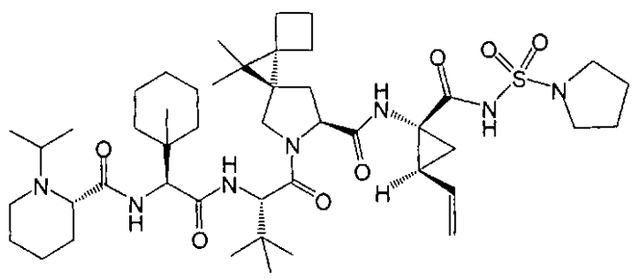
225

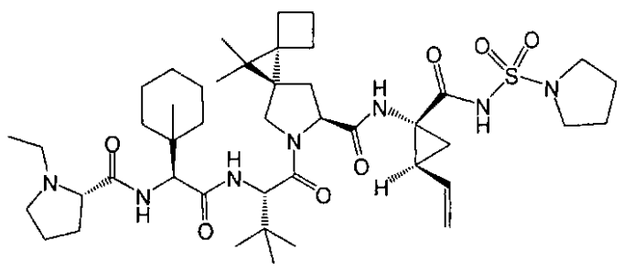
Comp. #	Estructura	Nombre
131		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3-metil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

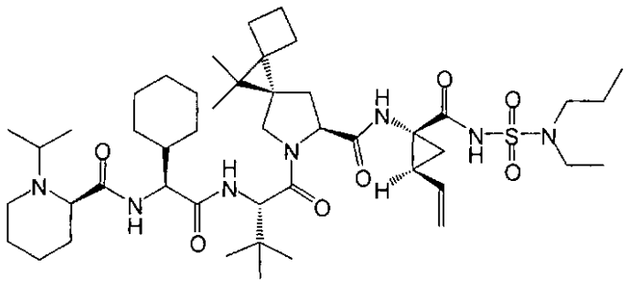
Comp. #	Estructura	Nombre
132		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3-metil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

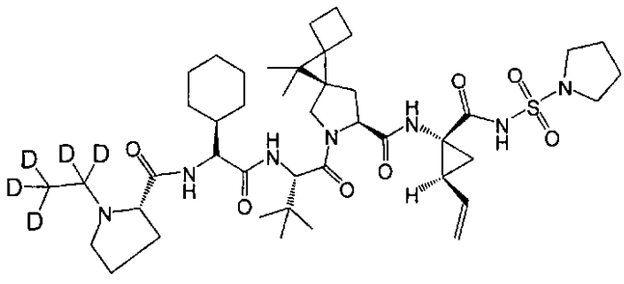
Comp. #	Estructura	Nombre
133		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
134		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

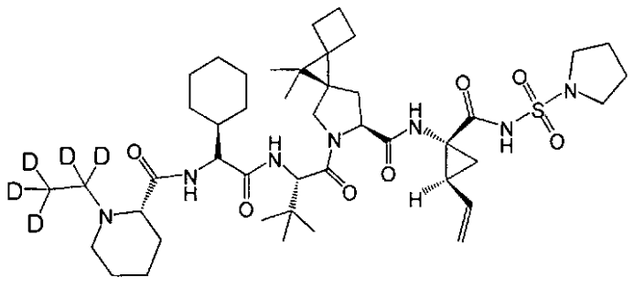
Comp. #	Estructura	Nombre
135		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

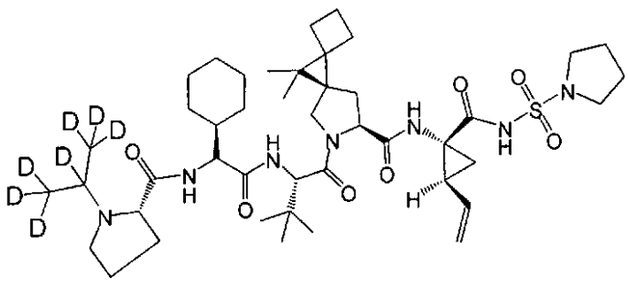
Comp. #	Estructura	Nombre
136		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

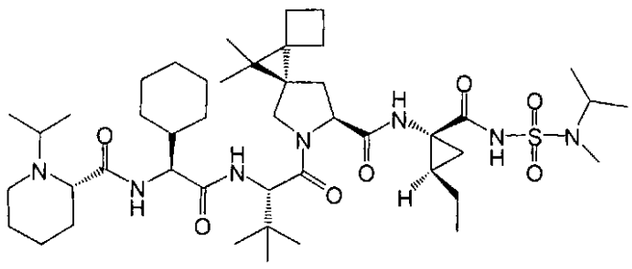
Comp. #	Estructura	Nombre
137		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2R)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(propil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

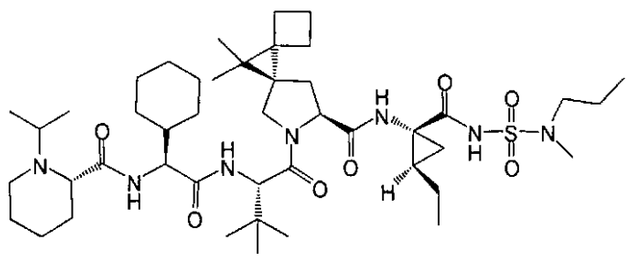
Comp. #	Estructura	Nombre
138		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-d5-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida-d5

229

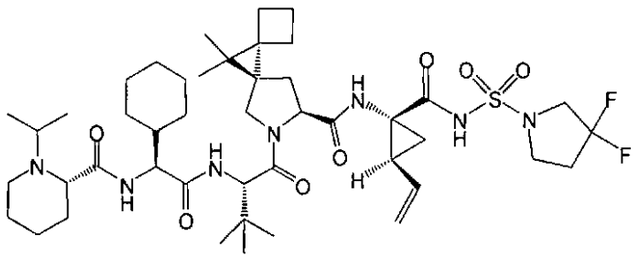
Comp. #	Estructura	Nombre
139		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-d5-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida-d5

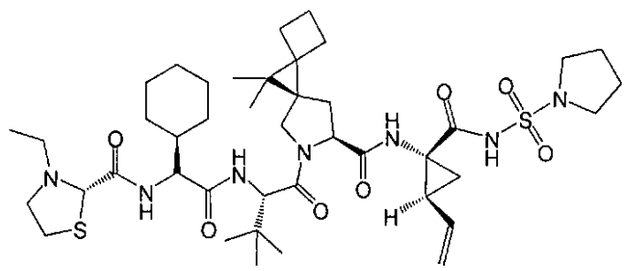
Comp. #	Estructura	Nombre
140		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-d7-isopropil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida-d7

Comp. #	Estructura	Nombre
141		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-({[isopropil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

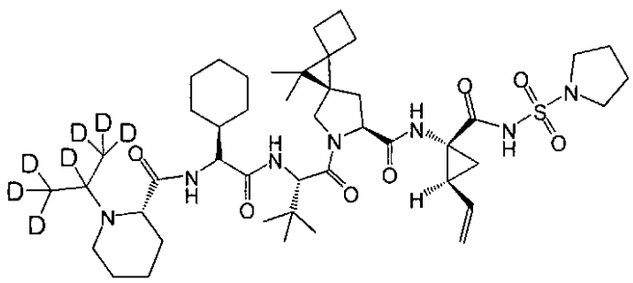
Comp. #	Estructura	Nombre
142		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2R)-2-etil-1-({[metil-(propil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

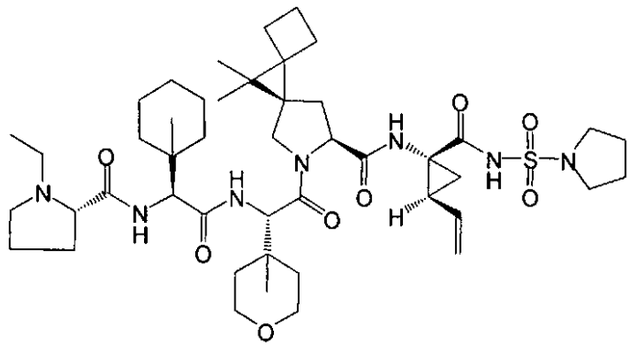
231

Comp. #	Estructura	Nombre
143		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

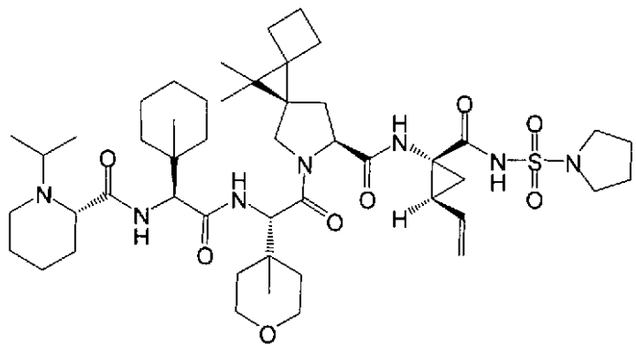
Comp. #	Estructura	Nombre
144		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-3-etil-1,3-tiazolidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

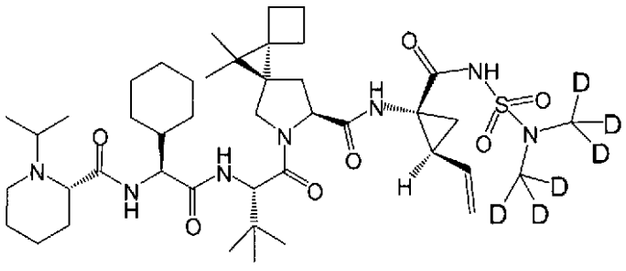
232

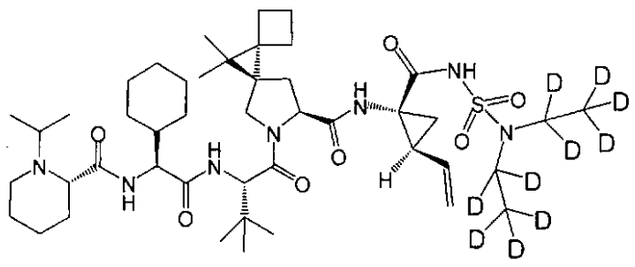
Comp. #	Estructura	Nombre
145		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida-d7

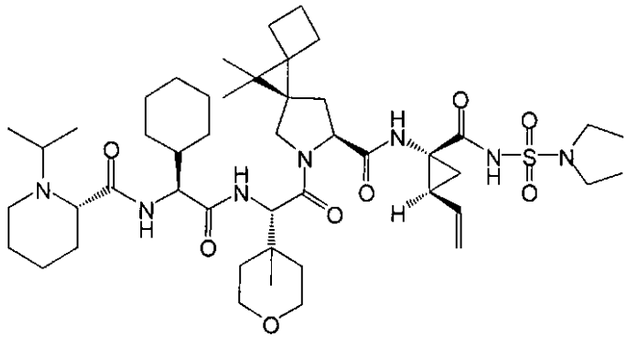
Comp. #	Estructura	Nombre
146		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

233

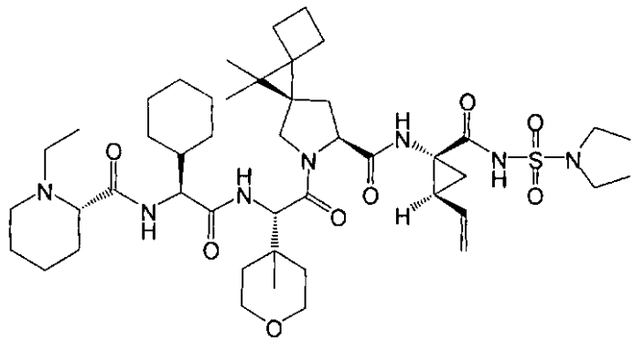
Comp. #	Estructura	Nombre
147		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

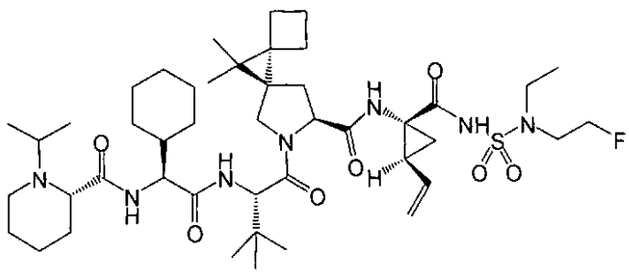
Comp. #	Estructura	Nombre
148		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(d6-dimetil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida-d6

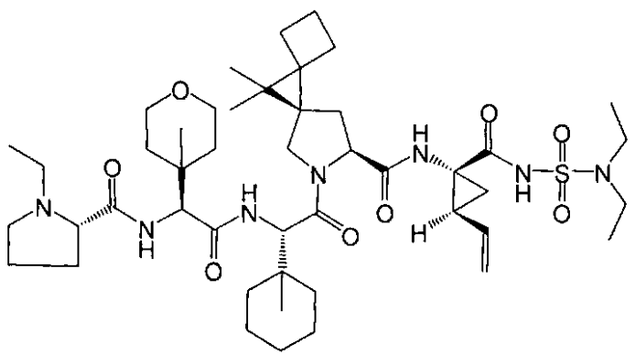
Comp. #	Estructura	Nombre
149		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(d10- dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida-d10

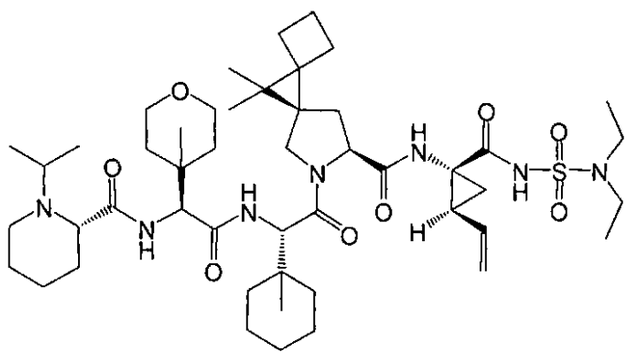
Comp. #	Estructura	Nombre
150		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

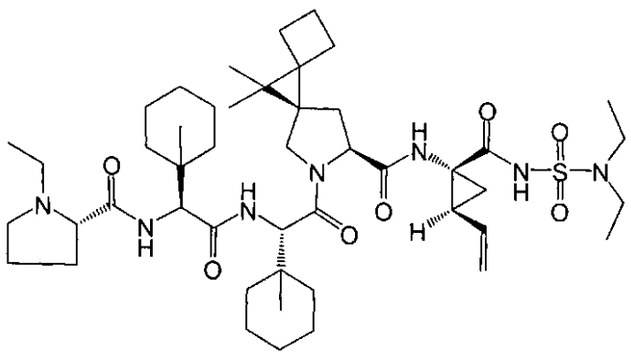
235

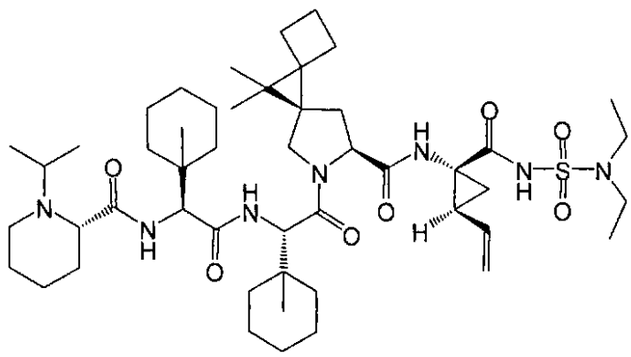
Comp. #	Estructura	Nombre
151		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-etil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
156		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(2-fluoro-etil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

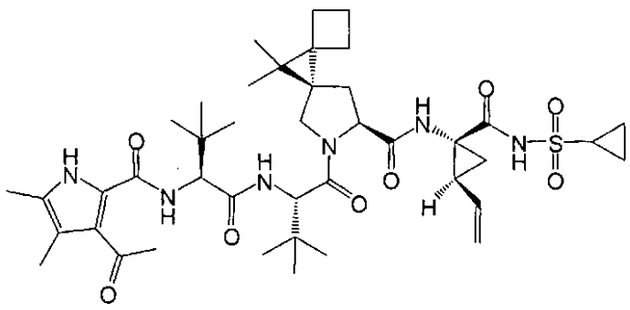
Comp. #	Estructura	Nombre
157		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-amino}-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

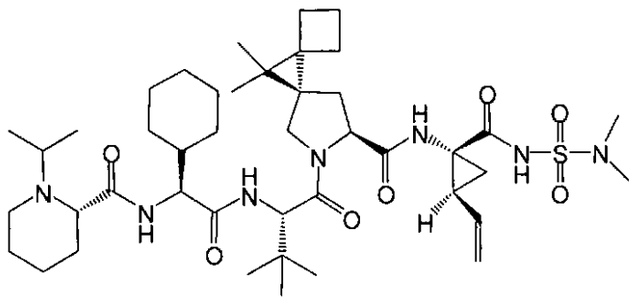
Comp. #	Estructura	Nombre
158		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetil]-amino}-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

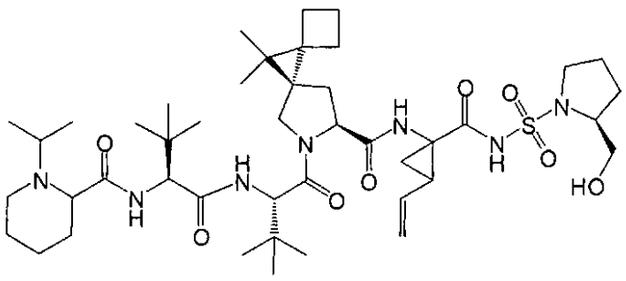
Comp. #	Estructura	Nombre
159		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-etil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

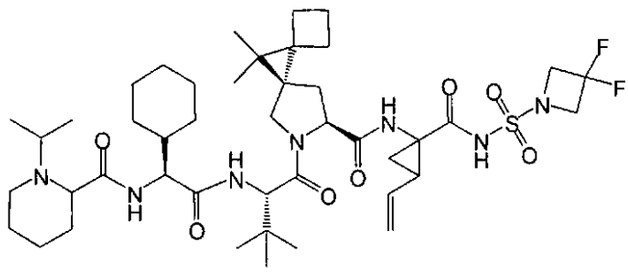
Comp. #	Estructura	Nombre
160		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-amino}-2-(1-metil-ciclohexil)-acetil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

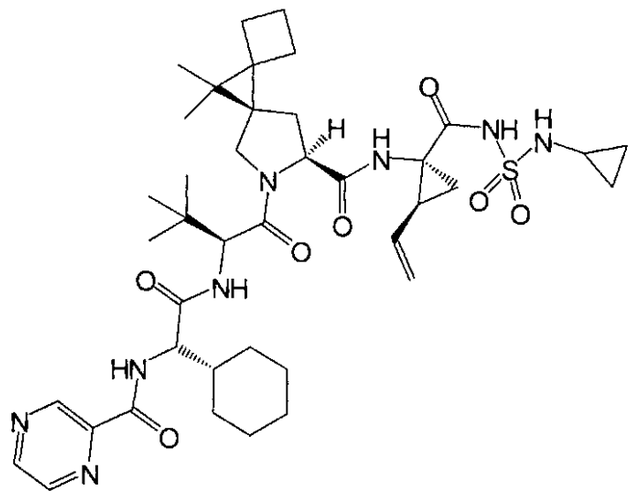
290

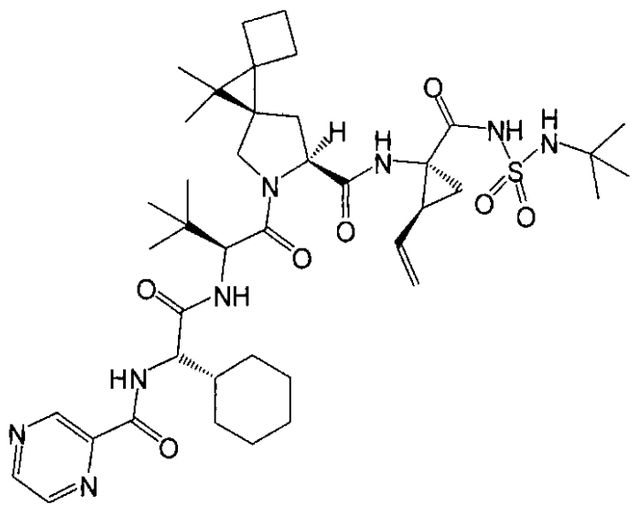
Comp. #	Estructura	Nombre
161		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(3-acetil-4,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-carbonil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

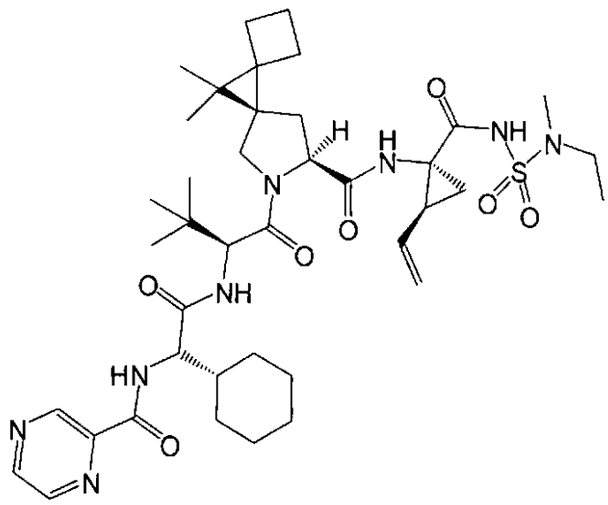
Comp. #	Estructura	Nombre
162		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-{[(1-isopropil-piperidin-2-il)-carbonil]-amino}-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dimetil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

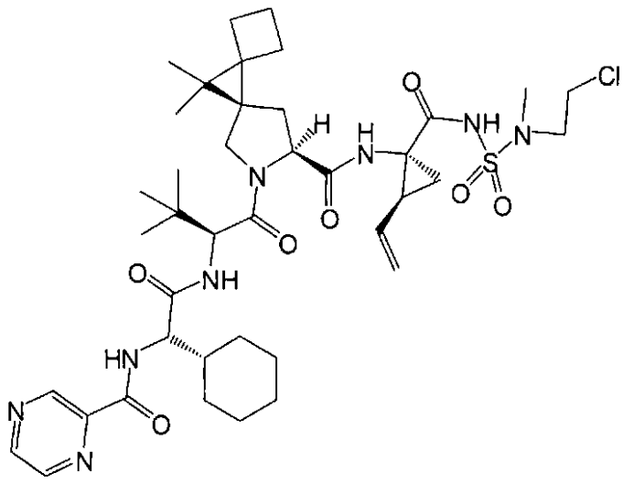
Comp. #	Estructura	Nombre
163		(5R,8S)-N-[1-({[(2S)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il]sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(1-isopropil-piperidin-2-il)-carbonil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

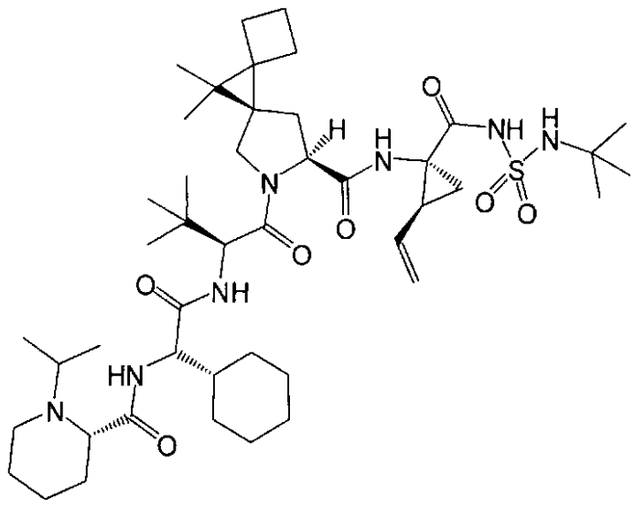
Comp. #	Estructura	Nombre
164		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-{[(1-isopropil-piperidin-2-il)-carbonil]-amino}-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-(1-{[(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

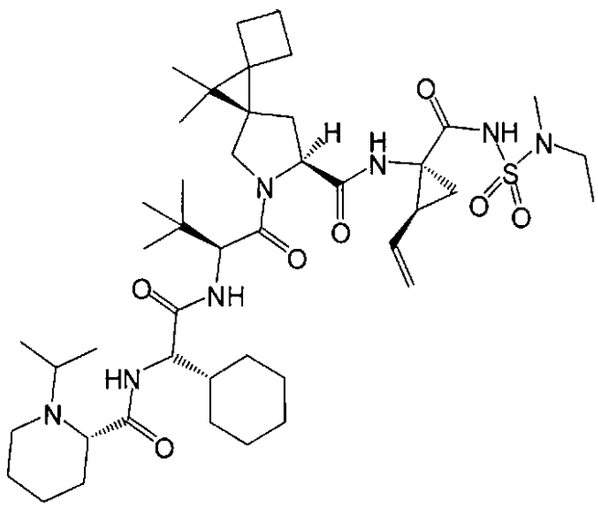
Comp. #	Estructura	Nombre
165		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(ciclopropil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
166		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(terbutil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

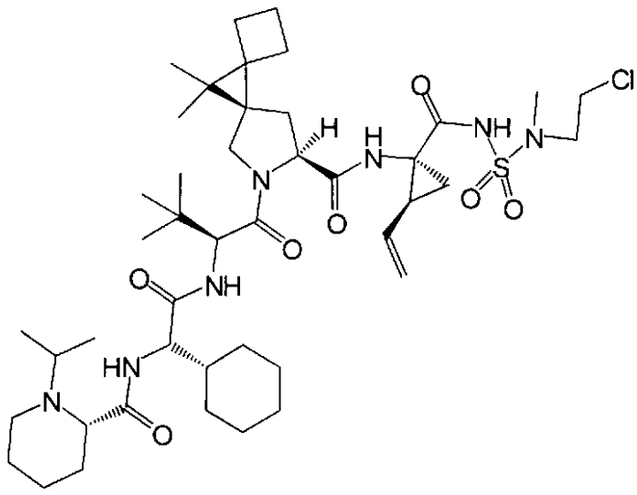
Comp. #	Estructura	Nombre
167		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

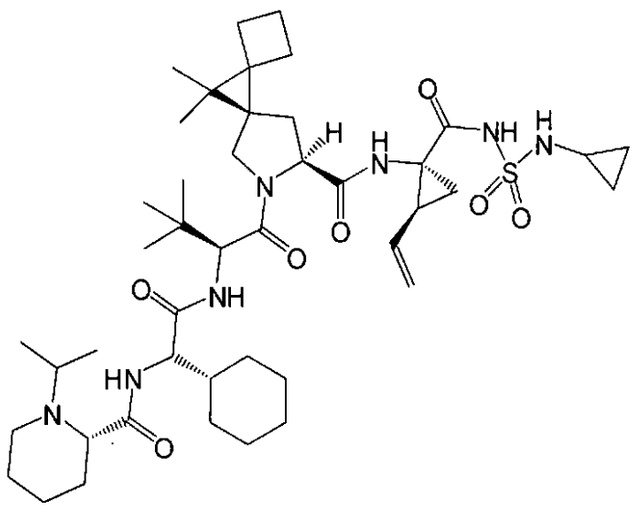
Comp. #	Estructura	Nombre
168		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-({[(2-cloro-etil)-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

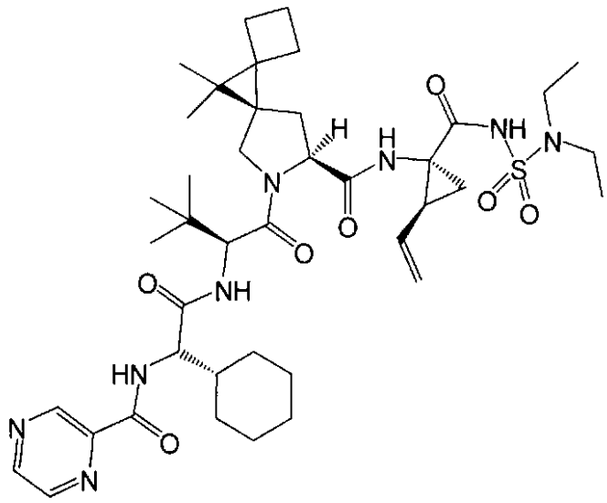
Comp. #	Estructura	Nombre
169		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-{[(terbutil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

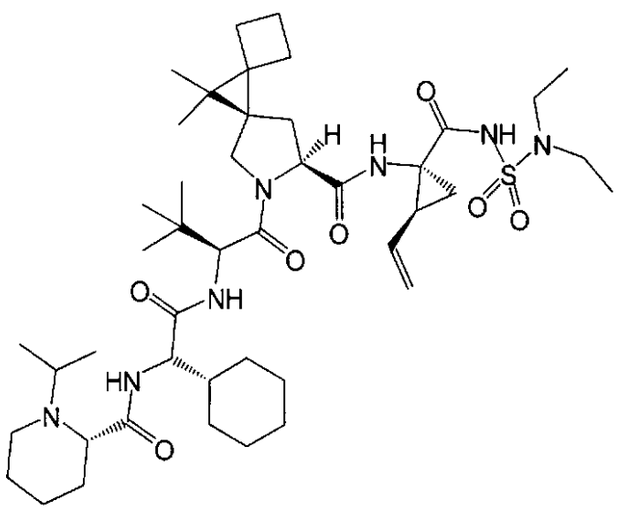
Comp. #	Estructura	Nombre
170		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-({[etil-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

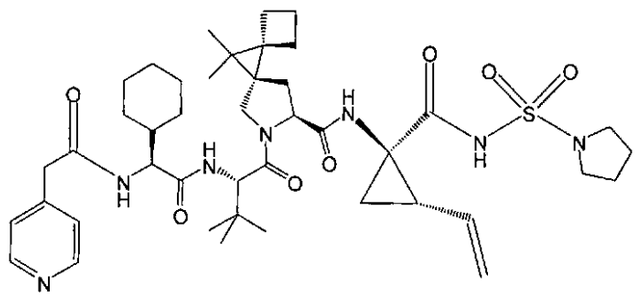
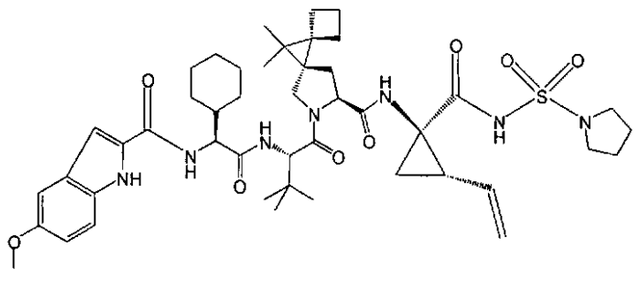
245

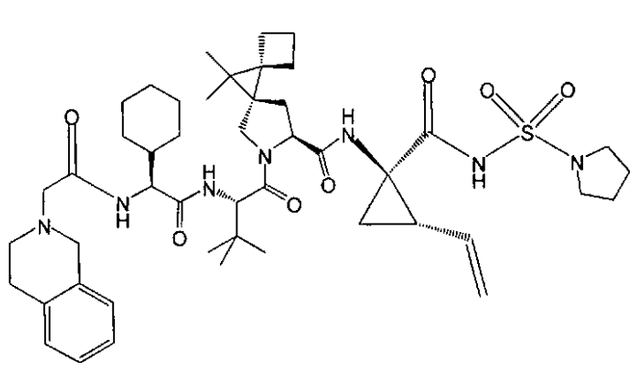
Comp. #	Estructura	Nombre
171		(5R,8S)-N-[(1R,2S)-1-({[(2-cloro-etil)-(metil)-amino]-sulfonil}-carbamoil)-2-vinil-ciclopropil]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

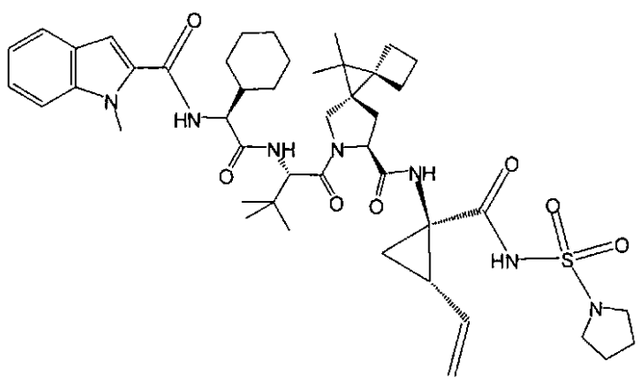
Comp. #	Estructura	Nombre
172		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(ciclopropil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

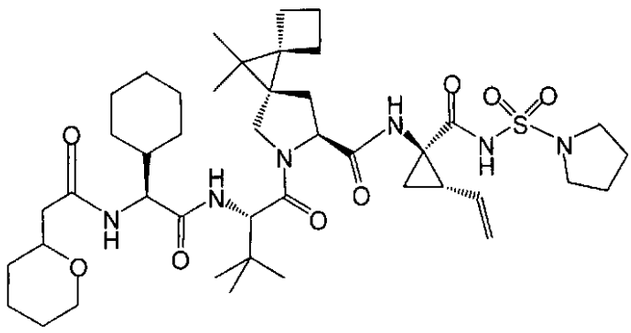
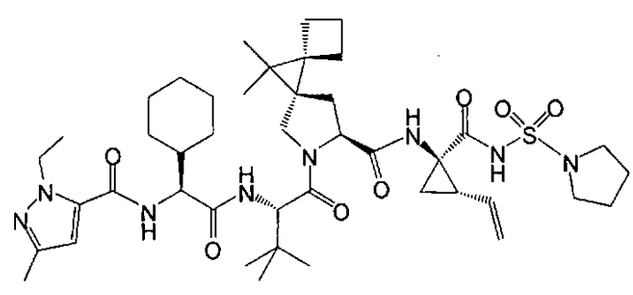
Comp. #	Estructura	Nombre
173		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

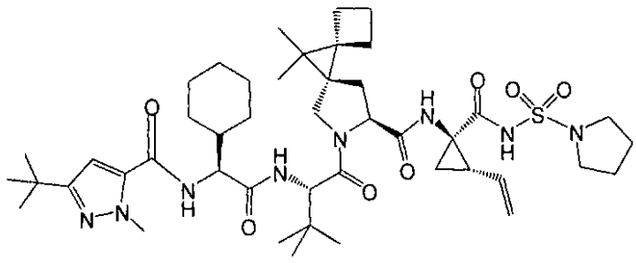
Comp. #	Estructura	Nombre
174		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-[(1R,2S)-1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-vinil-ciclopropil]-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

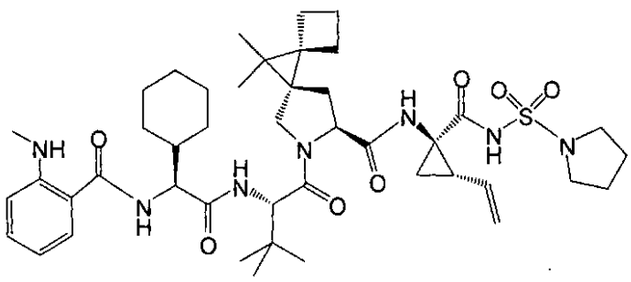
Comp. #	Estructura	Nombre
175		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(piridin-4-il-acetil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
176		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(5-metoxi-1H-indol-2-il)-carbonil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-

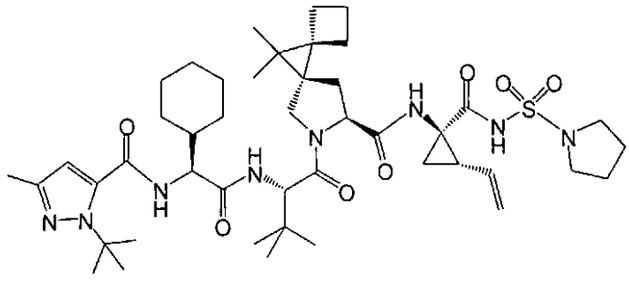
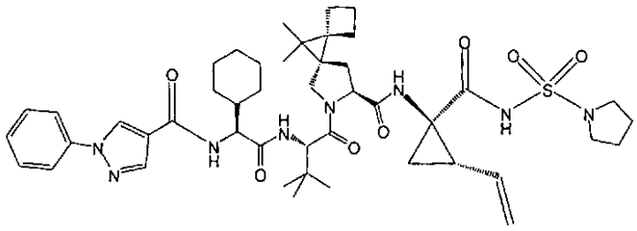
Comp. #	Estructura	Nombre
		dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
177		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il-acetil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-

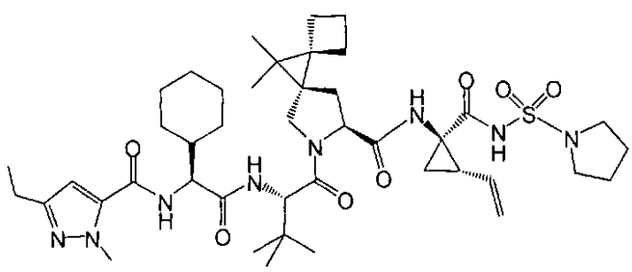
Comp. #	Estructura	Nombre
		carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
178		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(1-metil-1H-indol-2-il)-carbonil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

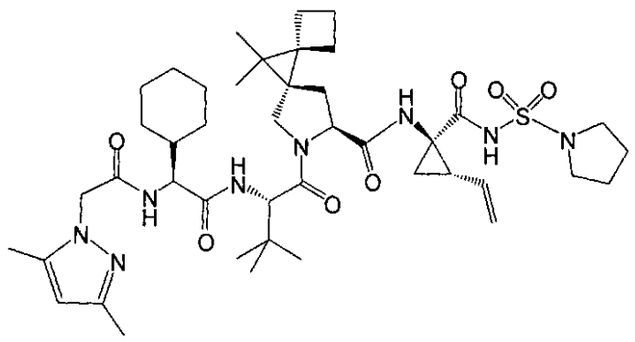
Comp. #	Estructura	Nombre
179		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(tetrahidro-2H-piran-2-il-acetil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
180		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-carbonil]-amino}-

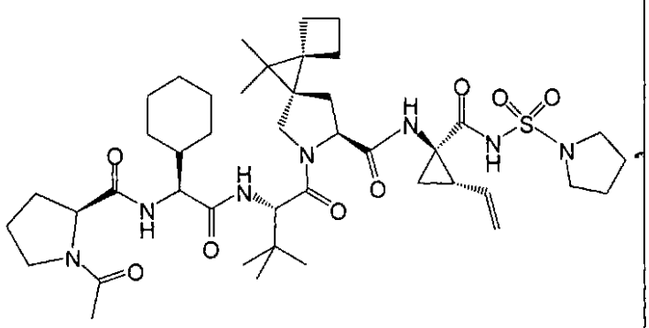
Comp. #	Estructura	Nombre
		acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
181		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[{[(3-terbutil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-carbonil]-amino}(ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-

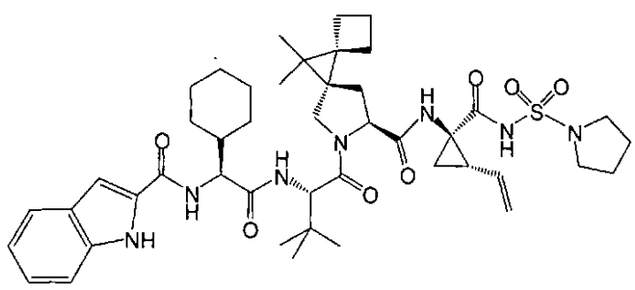
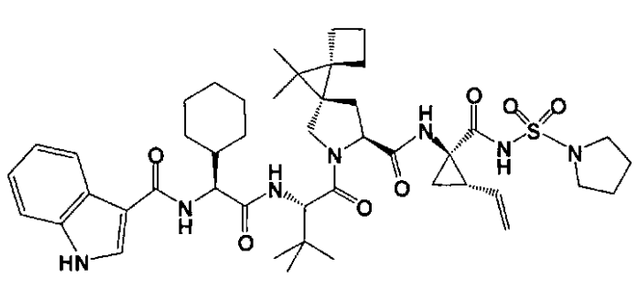
Comp. #	Estructura	Nombre
		sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
182		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[2-(metil-amino)-benzoil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

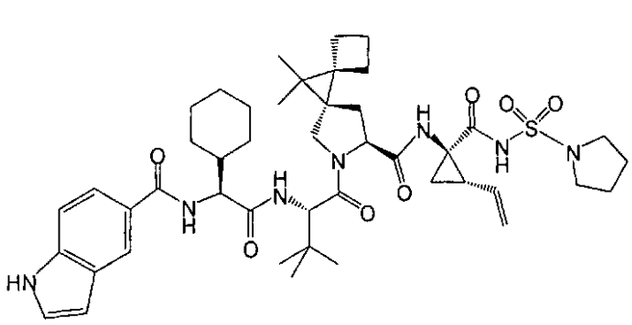
Comp. #	Estructura	Nombre
183		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[{[(1-terbutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-carbonil]-amino}(ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
184		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-carbonil]-amino}-acetil)-

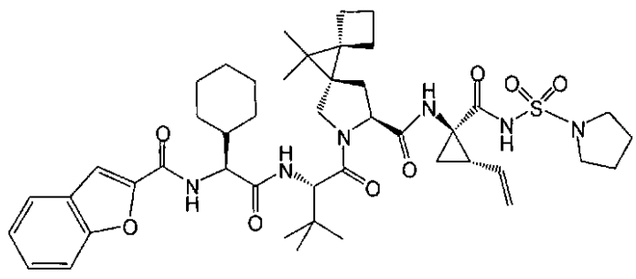
Comp. #	Estructura	Nombre
		amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
185		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(3-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-carbonil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-

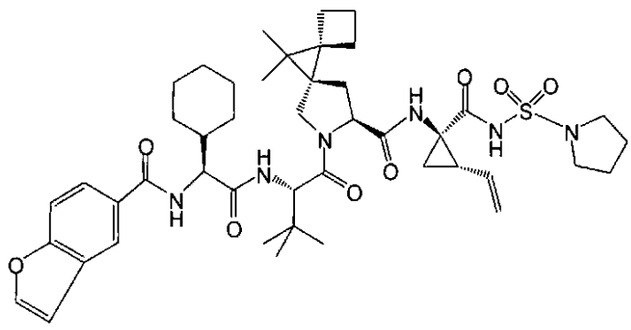
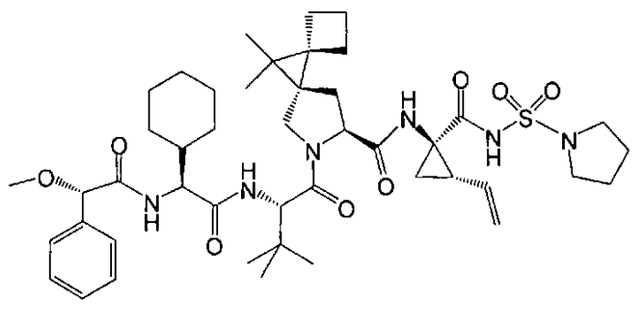
Comp. #	Estructura	Nombre
		sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
186		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-acetil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-

Comp. #	Estructura	Nombre
		carboxamida
187		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[({[(2S)-1-acetil-pirrolidin-2-il]-carbonil}-amino)-(ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

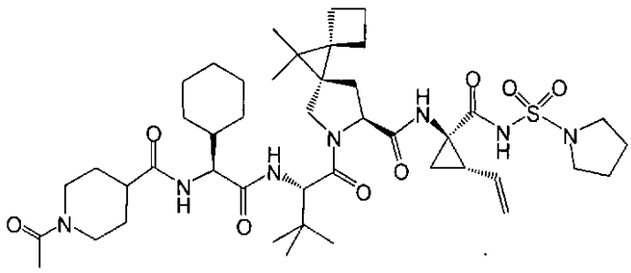
Comp. #	Estructura	Nombre
188		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(1H-indol-2-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
189		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(1H-indol-3-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-

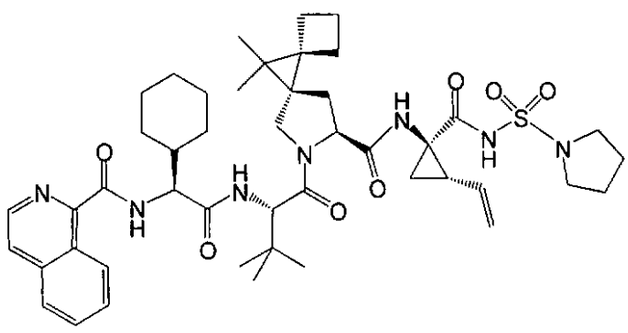
Comp. #	Estructura	Nombre
		10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
190		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(1H-indol-5-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-

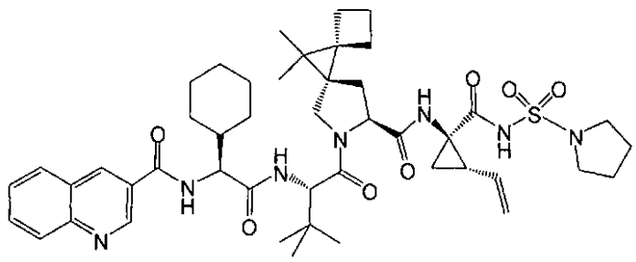
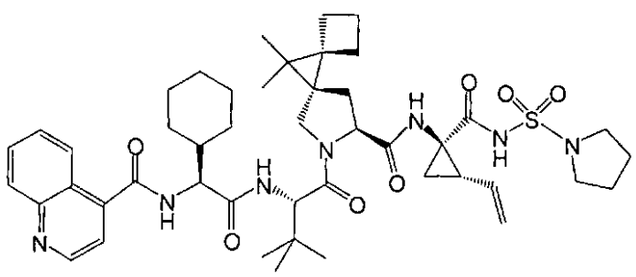
Comp. #	Estructura	Nombre
		di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
191		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[(1-benzo-furan-2-il-carbonil)-amino]-(ciclohexil)-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

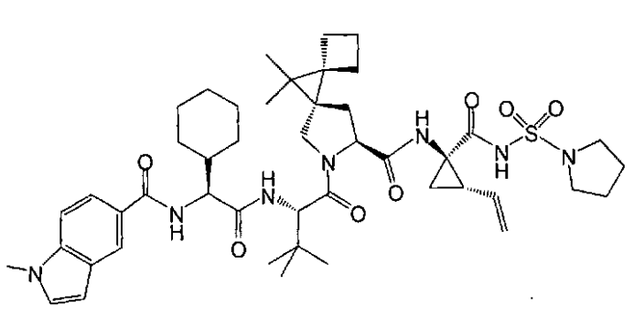
Comp. #	Estructura	Nombre
192		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({[(1-benzo-furan-5-il-carbonil)-amino]-(ciclohexil)-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
193		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(2S)-2-metoxi-2-fenil-acetil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-

259

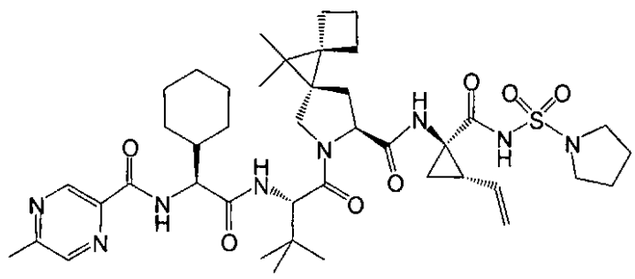
Comp. #	Estructura	Nombre
		dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
194		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[{[(1-acetil-piperidin-4-il)-carbonil]-amino}(ciclohexil)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-

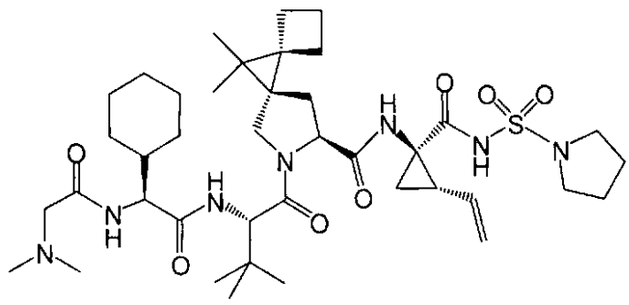
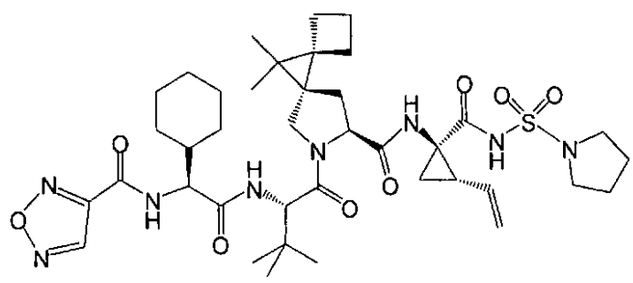
Comp. #	Estructura	Nombre
		carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
195		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(isoquinolin-1-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
196		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(quinolin-3-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
197		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(quinolin-4-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-dimetil-butanoil]-

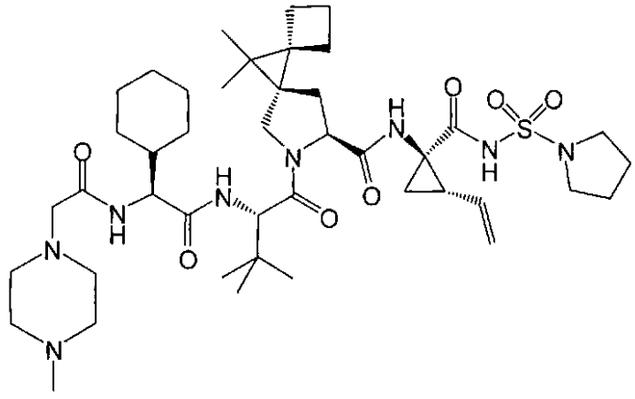
Comp. #	Estructura	Nombre
		10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
198		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(1-metil-1H-indol-5-il)-carbonil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-

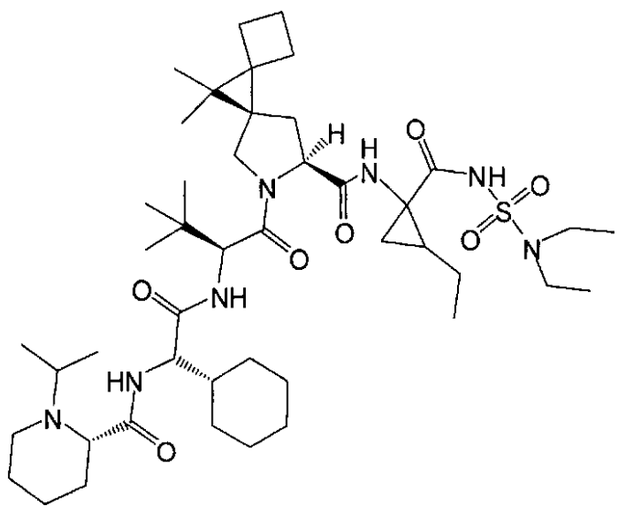
256

Comp. #	Estructura	Nombre
		ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
199		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(5-metil-pirazin-2-il)-carbonil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

Comp. #	Estructura	Nombre
200		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(dimetil-amino)-acetil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
201		(5R,8S)-7-[(2S)-2-({ciclohexil-[(1,2,5-oxadiazol-3-il-carbonil)-amino]-acetil}-amino)-3,3-

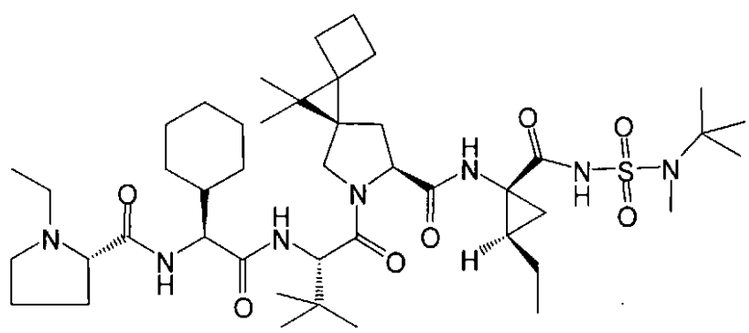
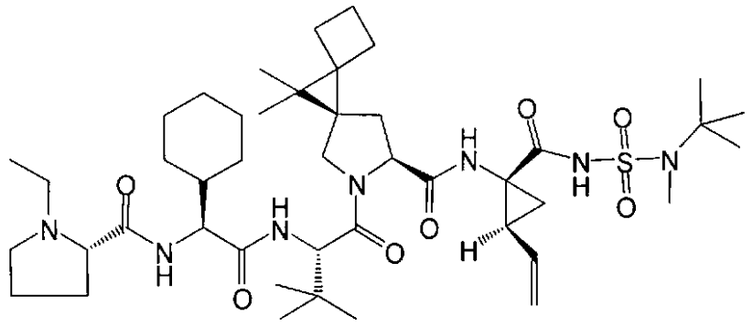
257

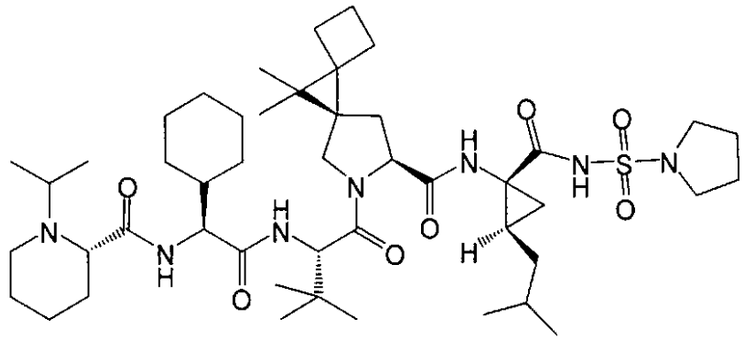
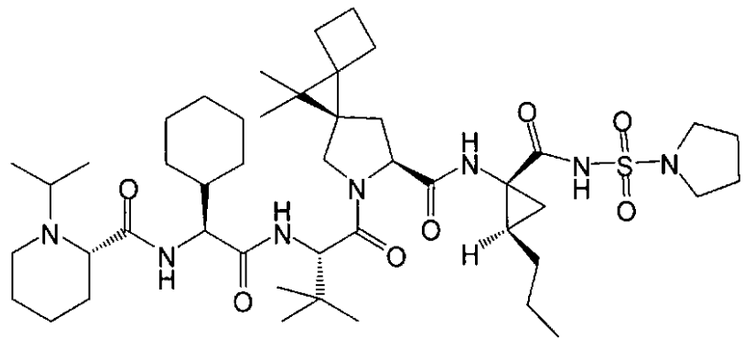
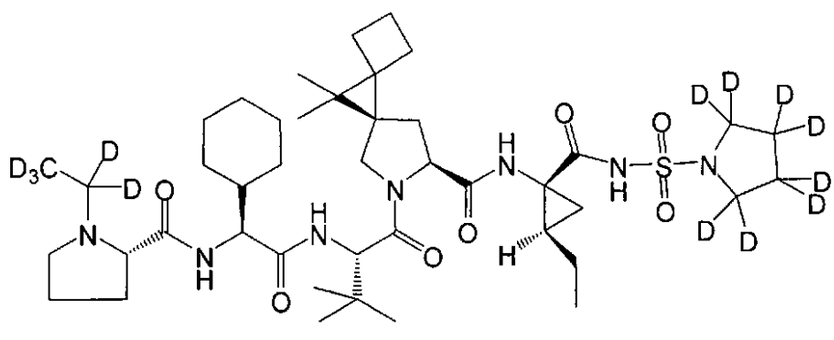
Comp. #	Estructura	Nombre
		dimetil-butanoil]-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
202		(5R,8S)-7-{(2S)-2-[(ciclohexil-{[(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-amino}-acetil)-amino]-3,3-dimetil-butanoil}-10,10-dimetil-N-{(1R,2S)-1-[(pirrolidin-1-il-sulfonil)-carbamoil]-2-vinil-

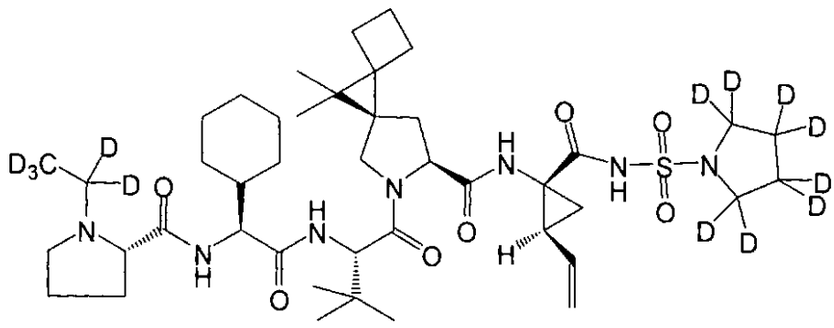
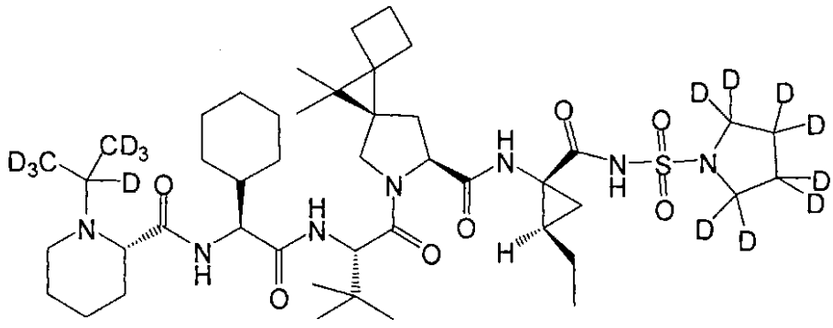
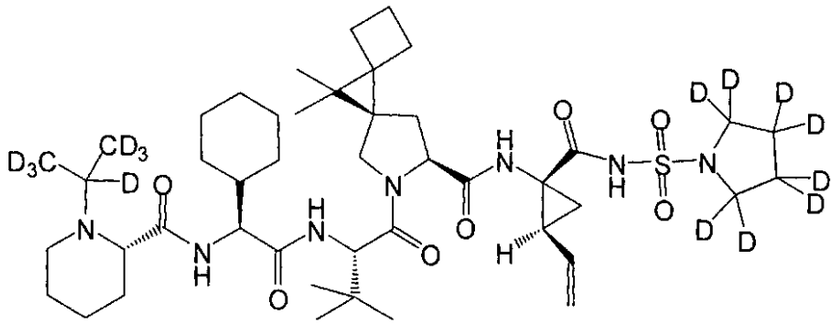
Comp. #	Estructura	Nombre
		ciclopropil}-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida
203		(5R,8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-ciclohexil-2-({[(2S)-1-isopropil-piperidin-2-il]-carbonil}-amino)-acetil]-amino}-3,3-dimetil-butanoil]-N-(1-{[(dietil-amino)-sulfonil]-carbamoil}-2-etil-ciclopropil)-10,10-dimetil-7-aza-di-espiro-[3.0.4.1]-decan-8-carboxamida

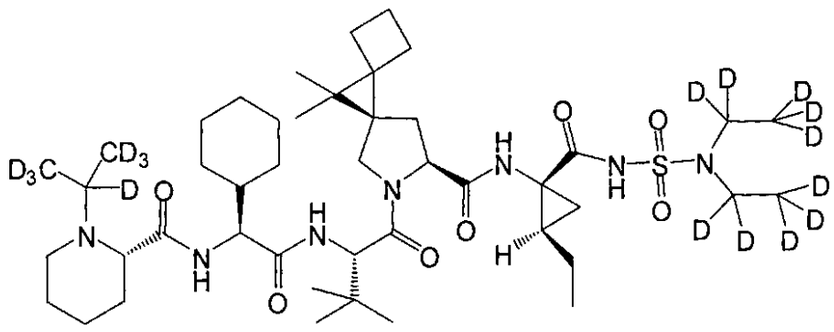
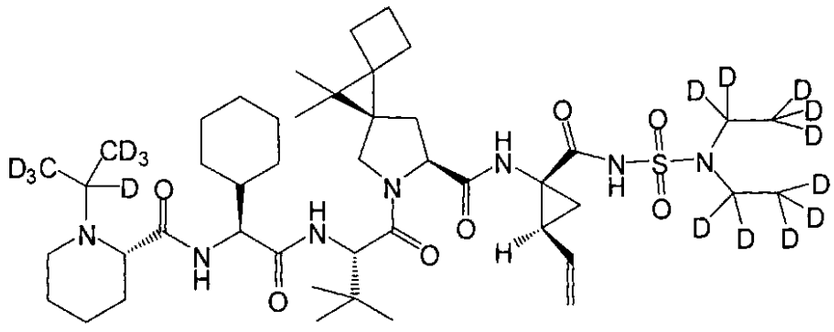
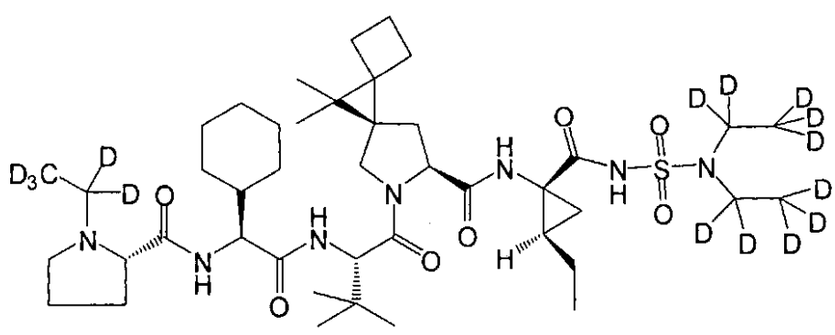
Los compuestos enlistados en la Tabla B son también modalidades de la invención.

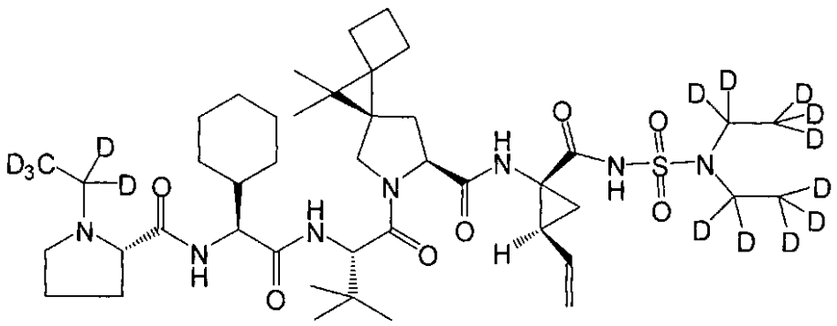
TABLA B

Estructura	Comp. No.
	204
	205

Estructura	Comp. No.
	206
	207
	208

Estructura	Comp. No.
	209
	210
	211

Estructura	Comp. No.
	212
	213
	214

Estructura	Comp. No.
	215

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ejemplo 20: Ensayo de proteasa NS3-4A de HCV.

Se determina la actividad inhibidora de ciertos compuestos de la Tabla A contra la proteasa de serina NS3-4A del virus de hepatitis C en un ensayo homogéneo utilizando la proteína NS3-4A de longitud completa (genotipo 1a, cepa HCV-1), y un sustrato de péptido fluorogénico apagado internamente comercialmente disponible, como es descrito por Taliani, M., y colaboradores, 1996 *Anal. Biochem.* 240:60-67, el cual se incorpora como referencia en su totalidad.

Ejemplo 21: Ensayo de replicón de HCV basado en Luciferasa.

Se determina la actividad antiviral y la citotoxicidad de ciertos compuestos de la Tabla A utilizando una línea celular de

replicón de HCV del genotipo subgenómico 1b (Huh-Luc/neo-ET) que contiene un gen reportero de luciferasa, cuya expresión está bajo el control de la réplica y traducción del ARN del virus de hepatitis C. Brevemente, se siembran 5,000 células de replicón en cada pozo de las placas de cultivo de tejido de 96 pozos, y se dejan unirse en un medio de cultivo completo sin G418 durante la noche. Al siguiente día, el medio de cultivo se remplaza con medio que contenga un compuesto diluido en serie de la Tabla A, en la presencia de suero bovino fetal al 10 por ciento y sulfóxido de dimetilo al 0.5 por ciento. Después de 48 horas de tratamiento con el compuesto de la Tabla A, se determinan las actividades restantes de luciferasa en las células, utilizando el reactivo BriteLite (Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts) con un lector de placas LMaxII (Molecular Probe, Invitrogen). Cada punto de datos representa el promedio de cuatro réplicas en el cultivo celular. La IC_{50} es la concentración en la cual se reduce la actividad de luciferasa en las células de replicón por el 50 por ciento. Se evalúa la citotoxicidad del compuesto de la Tabla A empleando un ensayo de viabilidad celular basado en MTS.

Los compuestos de la Tabla A anterior se probaron en el ensayo de proteasa del Ejemplo 20. Los valores IC_{50} para cada compuesto se proporcionan en la Tabla C. Los compuestos de la Tabla A anterior también se pueden haber probado en el ensayo de replicón del Ejemplo 21 y exhiben una IC_{50} de menos de aproximadamente 100 nM o menos.

TABLA C

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
1	0.4	I3	3.73	I3	664.3	M+H
2	0.75	I3	3.75	I3	777.4	M+H
3	0.006	B	3.57	J	830.5	M+H
4	0.035	I3	2.92	I3	816.5	M+H
5	6.65	I3	3.65	I3	791.3	M-H
6	0.045	I	2.86	I	846.4	M+H
7	0.45	I	2.76	I	832.5	M+H
8	0.3	I	2.84	I	850.5	M+H
9	0.1	I	3.61	I	745.5	M+H
10	0.065	B	3.59	J	816.4	M+H
11	0.02	B	3.59	J	817.5	M+H
12	0.04	B	3.54	J	802.5	M+H
13	0.003	D	2.13	E	856.5	M+H
14	0.003	B	3.65	J	842.5	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
15	0.002	B	3.65	J	842.5	M+H
16	0.0023	B	3.62	J	842.5	M+H
17	0.0025	B	3.63	J	828.4	M+H
18	0.01	B	3.63	J	828.4	M+H
19	0.055	B	3.6	J	828.5	M+H
20	0.07	B	3.52	J	834.5	M+H
21	0.035	B	3.52	J	816.4	M+H
22	0.095	B	3.46	J	802.4	M+H
23	0.4	B	3.49	J	802.4	M+H
24	0.065	B	3.56	J	830.5	M+H
25	0.008	B	3.64	J	856.5	M+H
26	0.015	B	3.62	J	860.5	M+H
27	0.01	B	3.62	J	842.3	M+H
28	0.002	B	3.7	J	868.5	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
29	0.04	B	3.11	J	826.3	M+H
30	0.062	B	3.61	J	832.5	M+H
31	0.008	B	3.65	J	856.6	M+H
32	0.001	B	3.74	J	880.5	M+H
33	0.0035	B	3.65	J	872.5	M+H
34	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
35	0.003	B	3.83	G	882.4	M+H
36	0.0035	A3	5.11	E	842.3	M+H
37	0.0033	A3	5.15	E	842.3	M+H
38	0.0035	A3	5.07	E	828.3	M+H
39	0.0025	A3	5.07	E	828.3	M+H
40	0.006	A3	5.16	E	842.3	M+H
41	0.0009	A3	4.82	E	884.18	M+
42	0.04	A3	5.854	E	837.04	M+

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
43	0.06	A3	5.549	E	811	M+
44	0.015	A3	4.6	E	858.14	M-
45	0.001	A3	5.113	J	874.16	M+H
46	0.002	A3	5.086	J	874.16	M+H
47	0.0048	B	3.65	J	856.5	M+H
48	0.0009	B	3.54	J	828.5	M+H
49	0.0033	A3	5.536	E	870.2	M+
50	0.0038	A3	5.402	E	870.2	M+
51	1.15	B	3.61; 3.67	J	754.5	M+H
52	0.0025	A3	5.501	E	892.2	M+
53	0.0017	A3	5.257	E	856.17	M+
54	0.0025	A3	5.258	E	900.22	M+
55	0.0014	B	3.61	E	846.4	M+H
56	0.008	A3	5.078	E	874.18	M+

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
57	0.0065	A3	5.247	E	856.17	M+
58	0.0035	D	2.104	E	842.5	M+H
59	0.0035	D	2.088	E	828.4	M+H
60	1.25	D	2.535	E	756.5	M+H
61	0.75	D	2.734	E	727.5	M+H
62	0.001	B	3.7	E	844.5	M+H
63	0.0012	B	3.66	E	830.5	M+H
64	0.002	B	3.83	E	884.5	M+H
65	0.0045	B	3.7	E	858.5	M+H
66	0.0055	B	3.8	E	868.3	M+H
67	0.02	A3	4.817	E	858.14	M+
68	0.95	A3	5.987	E	752.96	M+
69	0.05	B	4.73	J	851.5	M+H
70	0.035	B	3.56	J	851.5	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
71	0.04	A3	6.279	M	910.1	M+H
72	0.07	A3	4.937	M	892.11	M+H
73	0.015	A3	4.692	M	874.12	M+H
74	0.065	A3	4.84	E	906.13	M+H
75	0.03	A3	4.731	E	888.14	M+H
76	0.08	A3	5.972	E	918.13	M+H
77	0.0009	B	3.72	E	844.3	M+H
78	0.65	A3	5.11/5.26	E	688.88	M+
79	0.0025	B	4.422	H	842.5	M-H
80	0.002	B	4.503	H	868.5	M-H
81	0.004	B	4.378	H	828.4	M-H
82	0.0025	B	3.91	J	828.5	M+H
83	0.002	A3	5.25	E	880.14	M+H
84	0.006	B	4.017	H	884.5	M-H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
85	0.0045	B	4.013	H	870.4	M-H
86	0.0045	B	4.252	H	844.5	M-H
87	0.007	D	2.267	E	844.5	M+H
88	0.5	A3	5.545	E	724.91	M+
89	0.03	A3	5.747	E	878.12	M+
90	0.0065	A3	5.319	E	858.18	M+
91	0.005	B	3.61	J	830.5	M+H
92	0.003	B	3.61	J	844.5	M+H
93	0.002	B	3.57	J	816.4	M+H
94	0.0015	B	3.61	J	830.5	M+H
95	0.005	D	2.41	E	842.5	M+H
96	0.007	B	3.664	H	856.5	M-H
97	0.01	B	3.484	H	814.3	M-H
98	0.007	D	2.26	E	830.5	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
99	0.02	D	2.093	E	830.5	M+H
100	0.01	B	3.813	H	830.5	M-H
101	0.0025	B	3.72	J	816.4	M+H
102	0.008	B	3.651	H	820.3	M-H
103	0.02	B	3.81	H	834.4	M-H
104	0.015	B	3.738	H	848.3	M-H
105	0.045	A3	5.385	E	892.15	M+
106	0.01	B	3.84	B	872.5	M+H
107	0.009	B	3.76	E	844.5	M+H
108	0.006	B	3.69	E	858.4	M+H
109	0.0025	B	3.66	E	830.3	M+H
110	0.008	B	3.8	E	872.5	M+H
111	0.008	B	3.74	E	844.5	M+H
112	0.0014	B	3.72	J	858.5	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
113	0.0035	B	3.77	J	870.5	M+H
114	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
115	0.0045	B	3.7	J	870.5	M+H
116	0.0045	B	3.67	J	844.5	M+H
117	0.0055	B	3.76	J	846.5	M+H
118	0.0045	B	3.66	J	830.5	M+H
119	0.0065	B	3.68	E	858.5	M+H
120	0.01	B	3.75	E	872.5	M+H
121	0.007	B	3.72	J	860.5	M+H
122	0.0014	D	2.07	E	818.5	M+H
123	0.008	B	3.69	E	858.5	M+H
124	0.0015	A3	4.892	E	898.21	M-H
125	< 0.0003	A3	4.761	E	870.15	M+
126	0.006	A3	4.58	E	844.12	M-H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
127	0.004	A3	4.327	E	900.18	M-H
128	0.0014	A3	4.742	E	872.17	M-H
129	0.006	A3	4.161	E	872.13	M-H
130	0.008	D	2.002	E	804.4	M+H
131	0.0055	D	2.053	E	818.5	M+H
132	0.0028			E	844.5	M+H
133	0.003	A3	5.574	E	872.21	M+
134	0.005	A3	5.427	E	844.16	M+
135	0.0045	A3	5.401	E	870.2	M+
136	0.007	A3	5.27	E	842.14	M+
137	0.0035	B	3.83	E	872.5	M+H
138	0.003	A3	5.552	E	833.15	M+
139	0.0035	A3	5.589	E	847.17	M+H
140	0.0025	A3	5.592	E	849.19	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
141	0.008	B	3.62	E	860.7	M+H
142	0.01	B	3.64	E	860.7	M+H
143	0.003	A3	5.33	E	892.15	M+
144	0.009	A3	5.24/5.33	E	846.15	M+
145	0.0059	A3	5.688	E	863.21	M+H
146	0.003	A3	4.944	E	884.18	M+
147	0.0015	A3	5.115	E	912.23	M+
148	0.0008	A3	5.447	E	836.17	M+H
149	0.0015	A3	5.783	E	868.25	M+H
150	0.0024	A3	5.541	E	900.22	M+H
151	0.002	A3	5.446	E	886.19	M+H
152	0.0011	A3	5.624	E	914.25	M+H
153	0.0018	A3	5.496	E	886.19	M+H
154	0.0028	A3	5.365	E	872.17	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
155	0.0044	A3	5.394	E	894.17	M-H
156	0.0013	A3	5.246	E	876.18	M-H
157	0.001	A3	5.217	E	886.19	M-H
158	0.022	A3	5.331	E	914.25	M+
159	0.011	A3	5.839	E	884.22	M-H
160	0.003	A3	5.923	E	912.28	M-H
161	0.065	A5	1.63	A5	840.5	M+H
162	0.0009	A4	1.48	A4	830.8	M+H
163	1.5	A4	1.27	A4	861.6	M+H
164	0.008	A6	14.96	A6	879.6	M+H
165	0.0062	A5	1.49	A5	795.4	M+H
166	0.01	A5	1.55	A5	812.8	M+H
167	0.0006	A5	1.51	A5	798.7	M+H
168	0.03	A5	1.51	A5	832.8	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
169	0.0015	A5	1.67	A5	860	M+H
170	0.0005	A5	1.66	A5	845	M+H
171	0.001	A5	1.48	A5	879	M+H
172	0.0025	A5	1.42	A5	842.9	M+H
173	0.003	A5	1.55	A5	812.7	M+H
174	0.0006	A4	1.61	A4	858.6	M+H
175	0.01	A6	6.76	A6	822.46	M+H
176	0.025	A6	7.68	A6	876.47	M+H
177	0.025	A6	8.22	A6	876.5	M+H
178	0.08	A6	8.14	A6	860.48	M+H
179	0.025	A6	7.62	A6	829.49	M+H
180	0.03	A6	7.56	A6	839.48	M+H
181	0.09	A6	8.13	A6	867.52	M+H
182	0.07	A6	8.09	A6	836.47	M+H

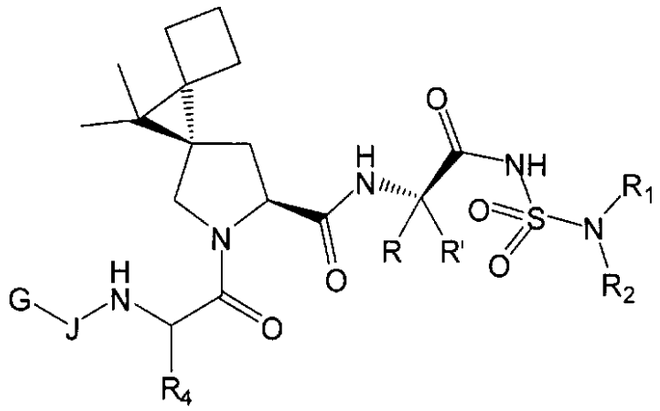
Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
183	0.095	A6	7.93	A6	867.52	M+H
184	0.035	A6	7.68	A6	873.47	M+H
185	0.04	A6	7.63	A6	839.49	M+H
186	0.065	A6	7.36	A6	839.49	M+H
187	0.025	A6	6.68	A6	842.48	M+H
188	0.02	A6	7.79	A6	846.46	M+H
189	0.025	A6	7.35	A6	846.46	M+H
190	0.02	A6	7.31	A6	846.46	M+H
191	0.055	A6	8.08	A6	847.44	M+H
192	0.025	A6	7.75	A6	847.44	M+H
193	0.025	A6	7.91	A6	851.47	M+H
194	0.01	A6	6.66	A6	856.5	M+H
195	0.075	A6	8.29	A6	858.46	M+H
196	0.02	A6	7.51	A6	858.46	M+H

Comp. No.	Ensayo de Proteasa Ej. 12 IC_{50} (μM)	Método de LC	Tiempo de Retención	Método de MS	Masa Observada	Ion
197	0.04	A6	7.35	A6	858.46	M+H
198	0.04	A6	7.65	A6	860.47	M+H
199	0.014	A6	7.62	A6	823.45	M+H
200	0.008	A6	7.02	A6	788.48	M+H
201	0.035	A6	6.78	A6	799.42	M+H
202	0.02	A6	5.89	A6	843.52	M+H
203	0.008	A6	13.62	A6	860.2	M+H

Los expertos en este campo reconocerán, o serán capaces de aseverar, empleando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas y de los métodos descritos en la presente. Se pretende que estos equivalentes sean abarcados por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo;

en donde:

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono;

R' es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R y R', junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un carbociclo de tres a siete miembros, el cual está saturado o parcialmente insaturado, cuyo carbociclo está sustituido con 0, 1, 2, ó 3 residuos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquilidenilo de 1 a 4 átomos

de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono;

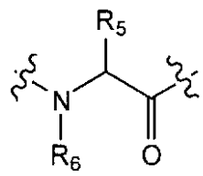
R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 ó 2 residuos seleccionados a partir de halógeno, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

R_1 y R_2, tomados en combinación con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O, o S, y cuyo anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos del anillo en total, teniendo este heterociclo 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6

miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

J es un enlace o un residuo divalente de la fórmula:



;

R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

G es un grupo de la fórmula $-E-R_7$;

E es un enlace, CH_2, $C(O)$, $S(O)_2$, $C(R_9)_2C(O)$, o $C(O)C(R_9)_2$,

R_7 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 2 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-S(O)_2R_{10}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$, heterociclo

monocíclico o bicíclico, y arilo monocíclico o bicíclico, en donde cada residuo está insustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8, cada uno de cuyos residuos R_8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcanoílo de 1 a 6 átomos de carbono; o

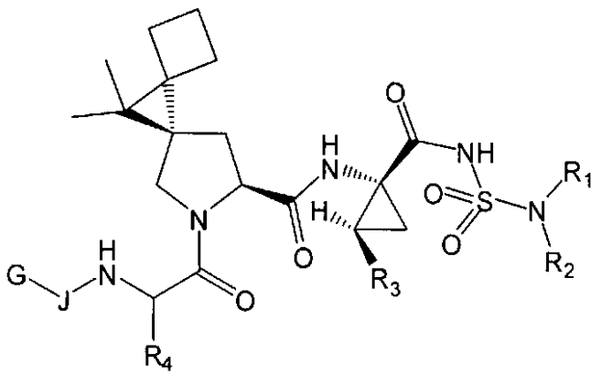
R_6 y R_7, tomados en combinación con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales del anillo seleccionados a partir de N, O o S, y cuyo anillo está sustituido por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_9 se selecciona independientemente en cada presentación a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino;

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo.

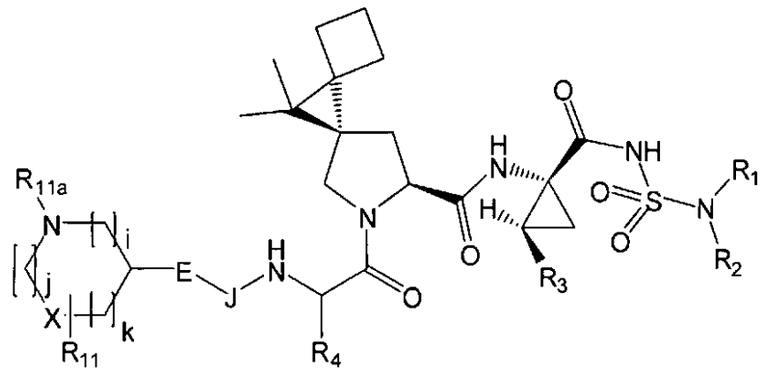
2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula (II):



(II)

en donde R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, de la fórmula (III):



(III)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo;

en donde:

X está ausente o se selecciona a partir de NR_{11a} u oxígeno;

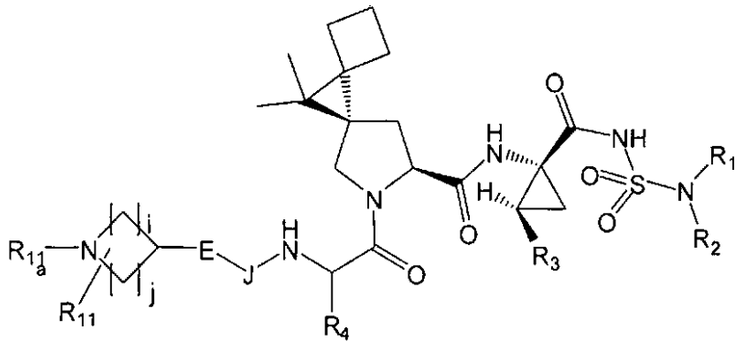
i y k son enteros independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

j es un entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en donde la suma de i + j + k es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2 cuando X está ausente, y la suma de i + j + k es menor o igual a 4 y mayor o igual a 1 cuando X es oxígeno;

R_{11} representa de cero a tres residuos, cada uno seleccionado independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R_{11a} se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

4. El compuesto de la reivindicación 1, 2, ó 3 de la fórmula (IV):



(IV)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo;

en donde:

i es un entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

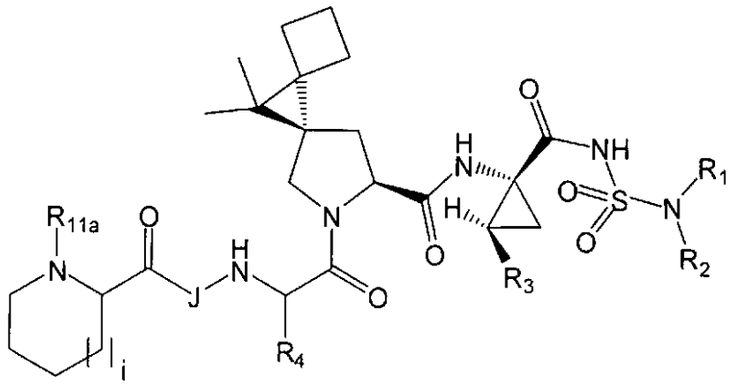
j es un entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, en donde la suma de i + j es menor o igual a 5 y mayor o igual a 2;

R_{11} representa de cero a tres residuos, cada uno seleccionado independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R_{11a} se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de

1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de la fórmula (V):



(V)

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros del mismo;

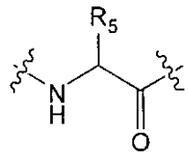
en donde:

i es 0 ó 1; y

R_{11a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

J es un residuo divalente de la fórmula:



en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R_4 y R_5 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en butilo terciario, ciclohexilo, 1-metil-ciclohexilo, tetrahidro-piran-4-ilo y 1-metil-tetrahidro-piran-4-ilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono, o

R_1 y R_2, tomados en combinación con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales del anillo seleccionados independientemente a partir de N, O, o S, y cuyo anillo heterocíclico tiene de 4 a 7 átomos del anillo en total, teniendo este heterociclo 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4

átomos de carbono-amino, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y ciclopropil-metilo; o

R_1, R_2 y el átomo de nitrógeno con los que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo, un anillo de piperidinilo o un anillo de morfolinilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono;

R' es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

R y R', junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo que está sustituido con 0 ó 1 residuo seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, metilideno, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 0 a 2 átomos de carbono.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en donde R_{11a} se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y per-deutero-alquilo de 1 a 4

átomos de carbono.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en donde R_{11a} se selecciona a partir del grupo que consiste en etilo, etil-d_5, isopropilo e isopropil-d_7.

13. Un método para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV), el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, de tal manera que se trate el trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV).

14. El método de la reivindicación 13, en donde el trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV) se selecciona a partir del grupo que consiste en infección por el virus de hepatitis C (HCV), cirrosis hepática, enfermedad crónica del hígado, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma no de Hodgkin, fibrosis hepática, y una respuesta inmune intracelular innata suprimida.

15. Un método para el tratamiento, la inhibición, o la prevención de la actividad del virus de hepatitis C (HCV) o del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

16. Un método para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV), el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente efectiva de

un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) adicional, de tal manera que se trate el trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV).

17. El método de la reivindicación 16, en donde el compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) adicional se selecciona a partir del grupo que consiste en NIM811, ITMN191, MK-7009, TMC 435350, Sch 503034 y VX-950.

18. El método de la reivindicación 16, en donde el compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) adicional es interferón o interferón derivado seleccionado a partir del grupo que consiste en interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón en consenso, interferón alfa 2A, interferón linfoblastoide, e interferón tau; y el compuesto mencionado que tiene actividad contra el virus de hepatitis C (HCV) se selecciona a partir del grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que mejora el desarrollo de una respuesta de células-T auxiliares tipo 1, ARN de doble cadena, ARN de doble cadena que forma complejo con tobramicina, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de deshidrogenasa de 5'-monofosfato de inosina, amantadina, y rimantadina.

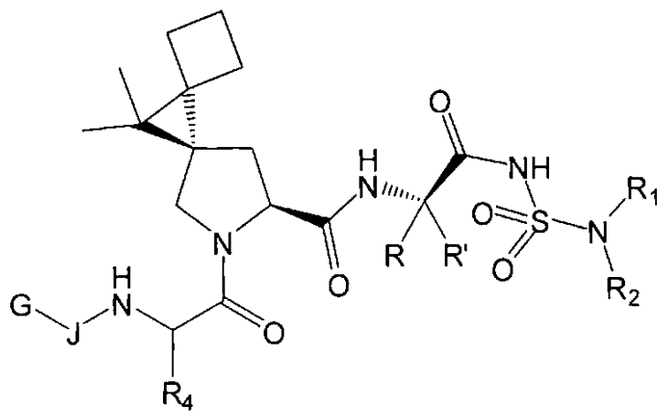
19. El método de la reivindicación 16, en donde el compuesto modulador del virus de hepatitis C (HCV) adicional es un inhibidor de mono-oxigenasa del citocromo P450 seleccionado a partir del grupo que consiste en ritonavir, quetoconazol, troleandomicina, 4-metil-

pirazol, ciclosporina, y clometiazol.

20. Una formulación farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de hepatitis C (HCV), cuya formulación comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente solicitud describe compuestos orgánicos de la fórmula (I):



(I)

los cuales son útiles para el tratamiento, la prevención y/o la mitigación de enfermedades humanas, en particular por el virus de hepatitis C (HCV).

* * * * *

270

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
53568-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2010/000784	09/04/2010	10/04/2009
Applicant		
NOVARTIS AG		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No.III)

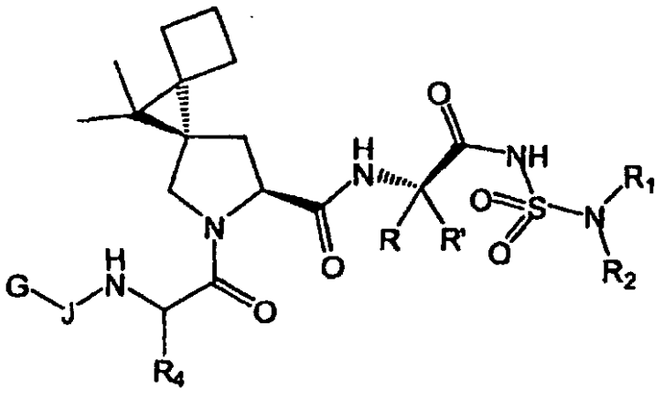
4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

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

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

Abstract

The present application describes organic compounds of formula (I) that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of human diseases, in particular HCV.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/000784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/96 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14
C07D405/14 C07D417/14 A61K31/403 A61P31/22 C07K5/08
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/286842 A1 (BRANDL TRIXI [CH] ET AL) 13 December 2007 (2007-12-13) paragraph [0007]; claim 1; examples B136-B202	1-20

[ ] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 July 2010	05/08/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Seelmann, Ingo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2010/000784

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007286842 A1	13-12-2007	AR 060405 A1	11-06-2008
		AU 2007249668 A1	22-11-2007
		CA 2643680 A1	22-11-2007
		CL 10052007 A1	11-07-2008
		EC SP088811 A	27-11-2008
		EP 2007789 A2	31-12-2008
		JP 2009533464 T	17-09-2009
		KR 20080111123 A	22-12-2008
		WO 2007133865 A2	22-11-2007

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-134254- -00000-0000

Fecha: 2011-10-10 17:40:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 277

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ 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 INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ 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 ☐