

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEV/

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-125014- -00000-0000

Fecha: 2012-07-25 16:12:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO:) INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

SOLICITANTE: ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

**DIRECCIÓN: 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02457. Estados Unidos de
América**

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 25 de Julio de 2012

P2012/000080



No. 12-125014- 00000-0000

Fecha: 2012-07-25 16:12:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000080

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 500 Arsenal Street, Watertown, MA
02457. Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Delaware

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700

Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

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/US2011/022401

Fecha Enero 25, 2011

Publicación Internacional No. WO2011/091417

Fecha Julio 28, 2011

6

Título (54) INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

Clasificación Internacional (51) A01N 43/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

US

Enero 25, 2010

61/297,918

US

Marzo 16, 2010

61/314,304

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 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.



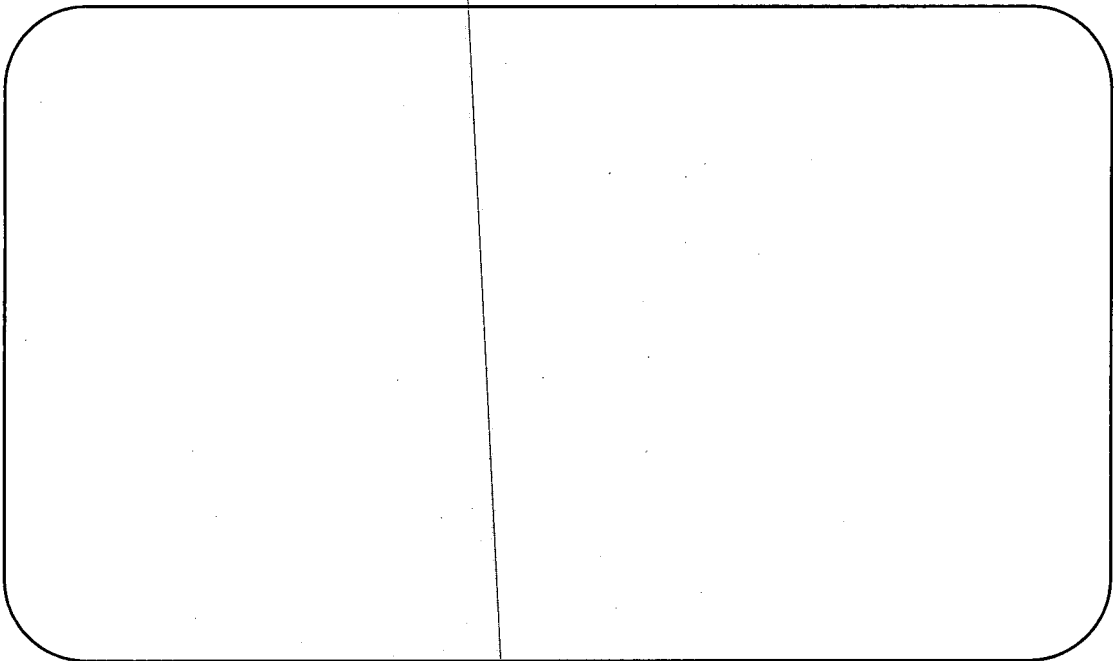
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2011/022401

Yao-Ling QIU

29 Linda Road,
Andover, MA 01810
United States of America
Nacionalidad: Estadounidense

Ce WANG

220 School Street, Apt. 9
Waltham, MA 02451
United States of America
Nacionalidad: China

Xiaowen PENG

66 Homer Avenue, # 410,
Cambridge, MA 02138
United States of America
Nacionalidad: China

Lu YING

4580 Duskin Road,
Shanghai, 200331
China
Nacionalidad: China

Hui CAO

53 Hills Road,
Belmont, MA 02478
United States of America
Nacionalidad: China

Yat Sun OR

169 Fayette Street,
Watertown, MA 02472
United States of America
Nacionalidad: Estadounidense

— / —

Bogotá D.C., Julio 12 de 2012 - 14:34:37

NI 830.122.870

8 025 000 00

\$590,000.00

Fecha: 2012-07-25 16:12:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

Julio 12 de 2012 - 14:34:39

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha:	Recorrido:
Tipo de Radicación:		Entrada:	Salida:
		Traslado:	Convenio:
Radicador:		Planilla:	
ID	No. Radicación	Cons	Item
1			
2			
3			
4	12-125014-0		
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Item	Unidad de Conservación
1	CD
2	Disquetes
3	DVD
4	Fotos
5	Libro
6	Muestra Física
7	Otros
8	Planos
9	Periódico
10	Publicación Periódica
11	Sobre blanco tamaño carta
12	Sobre blanco tamaño oficio
13	Sobre de manila

Observaciones
Anexo C.D

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 July 2011 (28.07.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/091417 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/022401

(22) International Filing Date:
25 January 2011 (25.01.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/297,918 25 January 2010 (25.01.2010) US
61/314,304 16 March 2010 (16.03.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02457 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **QIU, Yao-Ling** [US/US]; 29 Linda Road, Andover, MA 01810 (US). **WANG, Ce** [CN/US]; 220 School Street, Apt.9, Waltham, MA 02451 (US). **PENG, Xiaowen** [CN/US]; 66 Homer Avenue, #410, Cambridge, MA 02138 (US). **YING, Lu** [CN/CN]; 4580 Duskin Road, Shanghai, 200331 (CN). **CAO, Hui** [CN/US]; 53 Hills Road, Belmont, MA 02478 (US). **OR, Yat, Sun** [US/US]; 169 Fayette Street, Watertown, MA 02472 (US).

(74) Agents: **HODA, Mahreen, Chaudhry** et al.; ELMORE PATENT LAW GROUP, 484 Groton Road, Westford, MA 01886 (US).

(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 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention discloses compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, esters, or prodrugs thereof: Q-G-A-L-B-W (I) which inhibit RNA-containing virus, particularly the hepatitis C virus (HCV). Consequently, the compounds of the present invention interfere with the life cycle of the hepatitis C virus and are also useful as antiviral agents. The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising the aforementioned compounds for administration to a subject suffering from HCV infection. The invention also relates to methods of treating an HCV infection in a subject by administering a pharmaceutical composition comprising the compounds of the present invention.



WO 2011/091417 A1

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

RELATED APPLICATION

This application is related to U.S. Provisional Application Serial No. 61/297,918
5 filed January 25, 2010 and U.S. Provisional Application Serial No. 61/314,304 filed
March 16, 2010. The entire teachings of the above applications are incorporated herein by
reference.

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to novel antiviral agents. More specifically, the
10 present invention relates to compounds which can inhibit the function of the NS5A protein
encoded by Hepatitis C virus (HCV), compositions comprising such compounds, methods
for inhibiting HCV viral replication, methods for treating or preventing HCV infection,
and processes for making the compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Infection with HCV is a major cause of human liver disease throughout the world.
In the U.S., an estimated 4.5 million Americans are chronically infected with HCV.
Although only 30% of acute infections are symptomatic, greater than 85% of infected
individuals develop chronic, persistent infection. Treatment costs for HCV infection have
been estimated at \$5.46 billion for the US in 1997. Worldwide over 200 million people are
20 estimated to be infected chronically. HCV infection is responsible for 40-60% of all
chronic liver disease and 30% of all liver transplants. Chronic HCV infection accounts for
30% of all cirrhosis, end-stage liver disease, and liver cancer in the U.S. The CDC
estimates that the number of deaths due to HCV will minimally increase to 38,000/year by
the year 2010.

25 Due to the high degree of variability in the viral surface antigens, existence of
multiple viral genotypes, and demonstrated specificity of immunity, the development of a
successful vaccine in the near future is unlikely. Alpha-interferon (alone or in combination
with ribavirin) has been widely used since its approval for treatment of chronic HCV
infection. However, adverse side effects are commonly associated with this treatment: flu-
30 like symptoms, leukopenia, thrombocytopenia, depression from interferon, as well as
anemia induced by ribavirin (Lindsay, K. L. (1997) Hepatology 26 (suppl 1): 71S-77S).

This therapy remains less effective against infections caused by HCV genotype 1 (which constitutes ~75% of all HCV infections in the developed markets) compared to infections caused by the other 5 major HCV genotypes. Unfortunately, only ~50-80% of the patients respond to this treatment (measured by a reduction in serum HCV RNA levels and

5 normalization of liver enzymes) and, of responders, 50-70% relapse within 6 months of cessation of treatment. Recently, with the introduction of pegylated interferon (Peg-IFN), both initial and sustained response rates have improved substantially, and combination treatment of Peg-IFN with ribavirin constitutes the gold standard for therapy. However, the side effects associated with combination therapy and the impaired response in patients
10 with genotype 1 present opportunities for improvement in the management of this disease.

First identified by molecular cloning in 1989 (Choo, Q-L et al (1989) Science 244:359-362), HCV is now widely accepted as the most common causative agent of post-transfusion non-A, non-B hepatitis (NANBH) (Kuo, G et al (1989) Science 244:362-364).

Due to its genome structure and sequence homology, this virus was assigned as a new
15 genus in the *Flaviviridae* family. Like the other members of the *Flaviviridae*, such as flaviviruses (e.g. yellow fever virus and Dengue virus types 1-4) and pestiviruses (e.g. bovine viral diarrhea virus, border disease virus, and classic swine fever virus) (Choo, Q-L et al (1989) Science 244:359-362; Miller, R.H. and R.H. Purcell (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2057-2061), HCV is an enveloped virus containing a single strand RNA
20 molecule of positive polarity. The HCV genome is approximately 9.6 kilobases (kb) with a long, highly conserved, noncapped 5' nontranslated region (NTR) of approximately 340 bases which functions as an internal ribosome entry site (IRES) (Wang CY et al 'An RNA pseudoknot is an essential structural element of the internal ribosome entry site located within the hepatitis C virus 5' noncoding region RNA – A Publication of the RNA Society.
25 l(5): 526-537, 1995 Jul.). This element is followed by a region which encodes a single long open reading frame (ORF) encoding a polypeptide of ~3000 amino acids comprising both the structural and nonstructural viral proteins.

Upon entry into the cytoplasm of the cell, this RNA is directly translated into a polypeptide of ~3000 amino acids comprising both the structural and nonstructural viral
30 proteins. This large polypeptide is subsequently processed into the individual structural and nonstructural proteins by a combination of host and virally-encoded proteinases (Rice, C.M. (1996) in B.N. Fields, D.M.Knipe and P.M. Howley (eds) Virology 2nd Edition, p931-960; Raven Press, N.Y.). There are three structural proteins, C, E1 and E2. The P7 protein is of unknown function and is comprised of a highly variable sequence. There are

several non-structural proteins. NS2 is a zinc-dependent metalloproteinase that functions in conjunction with a portion of the NS3 protein. NS3 incorporates two catalytic functions (separate from its association with NS2): a serine protease at the N-terminal end, which requires NS4A as a cofactor, and an ATP-ase-dependent helicase function at the carboxyl terminus. NS4A is a tightly associated but non-covalent cofactor of the serine protease. NS5A is a membrane-anchored phosphoprotein that is observed in basally phosphorylated (56 kDa) and hyperphosphorylated (58 kDa) forms. While its function has not fully been elucidated, NS5A is believed to be important in viral replication. The NS5B protein (591 amino acids, 65 kDa) of HCV (Behrens, S.E. *et al* (1996) *EMBO J.* 15:1-22) encodes an RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) activity and contains canonical motifs present in other RNA viral polymerases. The NS5B protein is fairly well conserved both intra-typically (~95-98% amino acid (aa) identity across 1b isolates) and inter-typically (~85% aa identity between genotype 1a and 1b isolates). The essentiality of the HCV NS5B RdRp activity for the generation of infectious progeny virions has been formally proven in chimpanzees (A. A. Kolykhalov *et al.* (2000) *Journal of Virology*, 74(4): 2046-2051). Thus, inhibition of NS5B RdRp activity (inhibition of RNA replication) is predicted to be useful to treat HCV infection.

Following the termination codon at the end of the long ORF, there is a 3' NTR which roughly consists of three regions: an ~40 base region which is poorly conserved among various genotypes, a variable length poly(U)/polypyrimidine tract, and a highly conserved 98 base element also called the "3' X-tail" (Kolykhalov, A. *et al* (1996) *J. Virology* 70:3363-3371; Tanaka, T. *et al* (1995) *Biochem Biophys. Res. Commun.* 215:744-749; Tanaka, T. *et al* (1996) *J. Virology* 70:3307-3312; Yamada, N. *et al* (1996) *Virology* 223:255-261). The 3' NTR is predicted to form a stable secondary structure which is essential for HCV growth in chimps and is believed to function in the initiation and regulation of viral RNA replication.

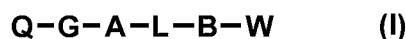
Compounds useful for treating HCV-infected patients are desired which selectively inhibit HCV viral replication. In particular, compounds which are effective to inhibit the function of the NS5A protein are desired. The HCV NS5A protein is described, for example, in Tan, S.-L., Katzel, M.G. *Virology* 2001, 284, 1; and in Rice, C. M. *Nature* 2005, 435, 374.

Based on the foregoing, there exists a significant need to identify compounds with the ability to inhibit HCV.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel antiviral compounds represented herein below, pharmaceutical compositions comprising such compounds, and methods for the treatment or prophylaxis of viral (particularly HCV) infection in a subject in need of such therapy with said compounds. Compounds of the present invention interfere with the life cycle of the hepatitis C virus and are also useful as antiviral agents.

In its principal aspect, the present invention provides a compound of Formula (I):



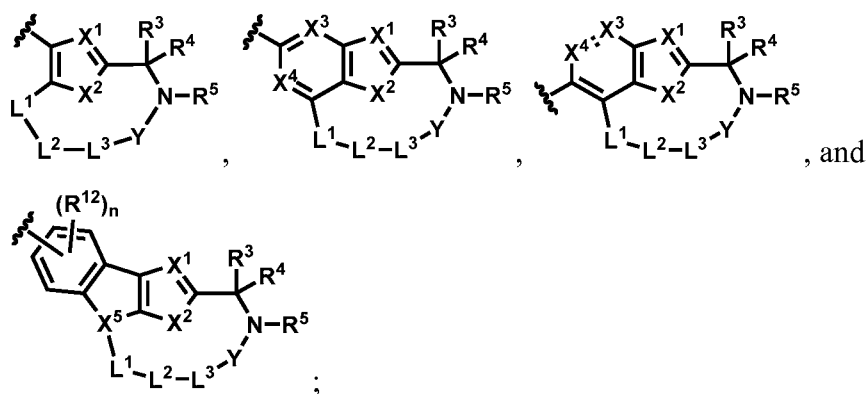
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A and B are each independently absent or a monocyclic or polycyclic group independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclic, C₃-C₈ cycloalkyl and C₃-C₈ cycloalkenyl, each optionally substituted; preferably, A and B are each independently optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

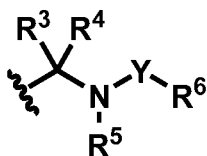
L is absent or an aliphatic group; preferably, L is selected from the group consisting of O, -NH-, -C(O)-, -C(O)NH-, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, -(C₁-C₄ alkyl)-N(R)-(C₁-C₄ alkyl)-, and heterocyclic, each optionally substituted;

wherein at least one of A B and L is present;

W is selected from the group consisting of:

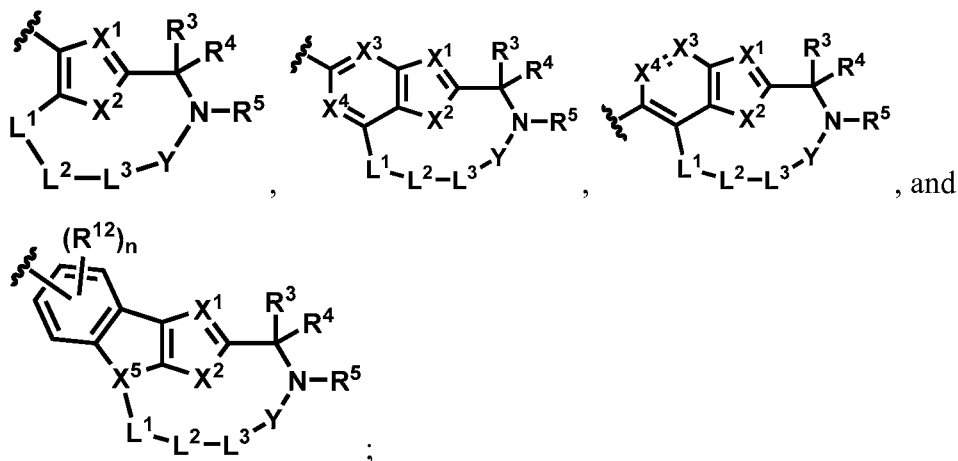


G is absent, -C(O)NH-, an optionally substituted 5-membered heteroaryl containing one or more nitrogen atoms, or an optionally substituted 5-membered heteroaryl fused to a mono- or bicyclic ring, wherein the mono- or bicyclic ring is aromatic or non-aromatic, wherein the mono- or bicyclic ring is attached to one of groups A, L and B and wherein the 5-membered heteroaryl contains one or more nitrogen atoms; preferably, G is optionally substituted imidazolyl, optionally substituted benzimidazolyl or optionally substituted imidazopyridyl;



Q is hydrogen or

Alternatively, G and Q can be taken together to form a group selected from:



- 5 X^1 at each occurrence is independently N or $C(R^{11})$; preferably, X^1 is N;
 X^2 at each occurrence is independently $N(R^1)$, O or S; preferably, X^2 is NH;
 X^3 and X^4 are each independently N or $C(R^{12})$; preferably, X^3 and X^4 are each independently CH;

- X^5 at each occurrence is independently N or linear aliphatic group containing one
 10 to three carbon atoms and zero to two heteroatoms independently selected from O, N and S; wherein the said linear aliphatic group optionally contains one or two double bonds; in another embodiment, X^5 at each occurrence is independently N, C_1 - C_3 alkylene, C_2 - C_3 alkenylene, or C_2 - C_3 alkynylene; in yet another embodiment, X^5 at each occurrence is independently C_1 - C_3 alkylene, C_2 - C_3 alkenylene, or C_2 - C_3 alkynylene;

- 15 R^1 at each occurrence is independently hydrogen, hydroxy, $O(C_1$ - C_4 alkyl) or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

R^{11} at each occurrence is independently hydrogen, halogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

- R^{12} at each occurrence is independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally
 20 substituted C_1 - C_4 alkyl, or $O(C_1$ - C_4 alkyl);

n is 1, 2, or 3;

L^1 and L^3 at each occurrence are each independently an aliphatic group, or one of L^1 and L^3 is absent and the other of L^1 and L^3 is an aliphatic group; preferably, L^1 and L^3

at each occurrence are each independently a linear aliphatic group, or one of L^1 and L^3 is absent and the other of L^1 and L^3 is a linear aliphatic group;

L^2 at each occurrence is independently absent, or selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclic, C_3 - C_8 cycloalkyl, and C_3 - C_8 cycloalkenyl, each optionally substituted;

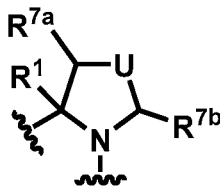
Y at each occurrence is independently $C(O)$ or $S(O)_2$; preferably, Y is $C(O)$;

wherein $-L^1-L^2-L^3-$ together form a linker; preferably, $-L^1-L^2-L^3-$ together form a linker of from 6 to 16 bond lengths;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, optionally substituted C_2 - C_8 alkenyl, and optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; preferably hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl; alternatively, R^3 and R^4 can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl or optionally substituted heterocyclic;

R^5 is independently hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, or optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; preferably hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

Alternatively R^3 , R^4 and R^5 are taken together with the carbon atom and nitrogen



atom to which they are attached to form

U is absent or independently selected from O, S, $S(O)$, SO_2 , $NC(O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $C(O)$, protected carbonyl, OCH_2 , OCH_2CH_2 , SCH_2 , SCH_2CH_2 , $C(R^7)_2$, $C(R^7)_2C(R^7)_2$, and $C=C(R^2)_2$; preferably CH_2 , $C=N-OMe$, or $C=CH_2$;

R^2 at each occurrence is independently hydrogen, halogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

R^7 at each occurrence is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, hydroxy, $O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $S(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, amino optionally substituted with one or two C_1 - C_4 alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl, and optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; preferably, R^7 is hydrogen, halogen, methyl, or cyclopropyl;

Alternatively two geminal R^7 groups are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spiro, optionally substituted 3- to 7-membered cyclic group selected from the group consisting of C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkenyl or 3- to

7-membered heterocyclic ring; preferably, R⁷ is spiro and optionally substituted cyclopropyl;

R^{7a} and R^{7b} at each occurrence are each independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted aryl, optionally substituted C₁-C₄ alkyl, and
5 optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl; preferably, R^{7a} and R^{7b} at each occurrence are each independently hydrogen, cyclopropyl, or methyl;

Alternatively, CHR^{7a}-U or CHR^{7b}-U are taken together to form a group selected from CH=CH, fused and optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl, fused and optionally substituted aryl, or fused and optionally substituted heterocyclic; preferably, CHR^{7a}-U or
10 CHR^{7b}-U are taken together to form a fused and optionally substituted cyclopropyl;

Yet alternatively, U, R^{7a}, and R^{7b} are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a bridged, optionally substituted 4- to 7-membered cyclic group selected from the group consisting of C₄-C₇ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkenyl and 4- to 7-membered heterocyclic; preferably, U, R^{7a}, and R^{7b} are taken together with the carbon
15 atoms to which they are attached to form a bridged cyclopentyl; and

R⁶ at each occurrence is independently selected from the group consisting of O(C₁-C₈ alkyl), amino, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkenyl, heterocyclic, aryl, and heteroaryl, each optionally substituted; preferably, R⁶ at each occurrence is independently optionally substituted C₁-C₈ alkyl; more preferably, R⁶
20 at each occurrence is independently C₁-C₈ alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino or O(C₁-C₄ alkyl).

Each preferred group stated above can be taken in combination with one, any or all other preferred groups.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition
25 comprising a therapeutically effective amount of a compound or combination of compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

In yet another aspect, the present invention provides a method of inhibiting the replication of a RNA-containing virus comprising contacting said virus with a
30 therapeutically effective amount of a compound or a combination of compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Particularly, this invention is directed to methods of inhibiting the replication of HCV.

In still another aspect, the present invention provides a method of treating or preventing infection caused by an RNA-containing virus comprising administering to a

patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound or combination of compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Particularly, this invention is directed to methods of treating or preventing infection caused by HCV.

5 Yet another aspect of the present invention provides the use of a compound or combination of compounds of the present invention, or a therapeutically acceptable salt thereof, as defined hereinafter, in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of infection caused by RNA-containing virus, specifically HCV.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 The present invention relates to compounds of Formula (I) as illustrated above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the invention have utility in inhibiting the replication of RNA-containing virus, including, for example, HCV. Other compounds useful for inhibiting the replication of RNA-containing viruses and/or for the treatment or prophylaxis of HCV

15 infection have been described in copending U.S. Application Serial No. 12/702,673 filed February 9, 2010 entitled "Linked Dibenzimidazole Derivatives"; U.S. Application Serial No. 12/702,692 filed February 9, 2010 entitled "Linked Dibenzimidazole Derivatives"; U.S. Application Serial No. 12/702,802 filed February 9, 2010 entitled "Linked Dibenzimidazole Derivatives"; U.S. Application Serial No. 12/707,190 filed February 17,

20 2010 entitled "Linked Diimidazole Antivirals"; U.S. Application Serial No. 12/707,200 filed February 17, 2010 entitled "Linked Diimidazole Derivatives"; U.S. Application Serial No. 12/707,210 filed February 17, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/714,583 filed March 1, 2010 entitled "Novel Benzimidazole Derivatives"; and U.S. Application Serial No. 12/714,576 filed March 1, 2010 entitled

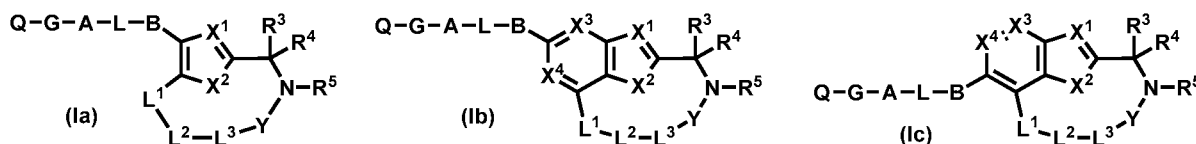
25 "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/816,148 filed June 15, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/816,171 filed June 15, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/879,025 filed September 10, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/879,026 filed September 10, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S.

30 Application Serial No. 12/879,027 filed September 10, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/879,028 filed September 10, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/879,029 filed September 10, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/879,031

filed September 10, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Application Serial No. 12/967,486 filed December 14, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Provisional Application Serial No. 61/322,438 filed April 9, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Provisional Application Serial No. 61/351,327 filed June 4, 2010
 5 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Provisional Application Serial No. 61/372,999 filed August 12, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; U.S. Provisional Application Serial No. 61/415,447 filed November 19, 2010 entitled "Hepatitis C Virus Inhibitors"; and the contents of each of which are expressly incorporated by reference herein.

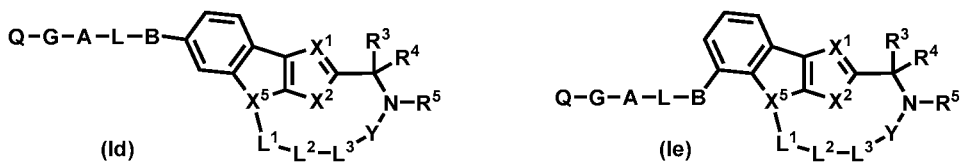
10 As discussed above, a general strategy for the development of antiviral agents is to inactivate virally encoded proteins, including NS5A, that are essential for the replication of the virus. The relevant patent disclosures describing the synthesis of HCV NS5A inhibitors are: US 2009/0202478; US 2009/0202483; US 2010/0233120; US 2010/0260708; WO 2004/014852; WO 2006/079833; WO 2006/133326; WO
 15 2007/031791; WO 2007/070556; WO 2007/070600; WO 2007/082554; WO 2008/021927; WO 2008/021928; WO 2008/021936; WO 2008/048589; WO 2008/064218; WO 2008/070447; WO 2008/144380; WO 2008/154601; WO 2009/020825; WO 2009/020828; WO 2009/034390; WO 2009/102318; WO 2009/102325; WO 2009/102694; WO 2010/017401; WO 2010/039793; WO 2010/065668; WO 2010/065674; WO 2010/065681;
 20 WO 2010/091413; WO 2010/096777; WO 2010/096462; WO 2010/096302; WO2010/099527; WO 2010/111483; WO 2010/111534; WO 2010/117635; WO 2010/111673; WO 2010/117704; WO 2010/132538; WO 2010/132601; WO 2010/138488; WO 2010/138368; WO 2010/138790; WO 2010/138791; and WO 2010/148006, the contents of each of which are expressly incorporated by reference herein.

25 In one embodiment, the present invention relates to compounds represented by Formula (Ia), (Ib) or (Ic), and pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein A, B, G, L, Q, Y, L¹, L², L³, X¹, X², X³, X⁴, R³, R⁴, and R⁵ are as previously
 30 defined.

In an additional embodiment, the present invention relates to compounds represented by Formula (Id) or (Ie), and pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein A, B, G, L, Q, Y, L¹, L², L³, X¹, X², X⁵, R³, R⁴, and R⁵ are as previously defined.

5 In one embodiment, the present invention relates to compounds of Formulas (I) and (Ia ~ Ie), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein L is absent or selected from the group consisting of optionally substituted C₁-C₄ alkyl, optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, and optionally substituted C₂-C₄ alkynyl.

10 In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formulae (Ia ~ Ie), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein X¹ is N, X² is NH, and X³ and X⁴ are CH.

In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ib) or Formula (Ic), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein X¹ is N, X² is O or S, X³ and X⁴ are CH.

15 In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ia), (Id) or (Ie), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein X¹ is N and X² is O or S.

20 In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ib) or (Ic), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein X¹ is N, X² is NH, X³ is N, and X⁴ is N or CH.

In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ib) or (Ic), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein X¹ is N, X² is NH, X³ is CH, and X⁴ is N.

25 In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ia ~ Ie), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L¹ and L³ at each occurrence are each independently a linear aliphatic group, or one of L¹ and L³ at each occurrence is a linear aliphatic group and the other of L¹ and L³ is absent.

30 In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ia ~ Ie) and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein one of L¹ and L³ is a linear aliphatic group, and the other of L¹ and L³ is an aliphatic group containing an optionally substituted cycloalkyl, heterocyclic or cycloalkenyl.

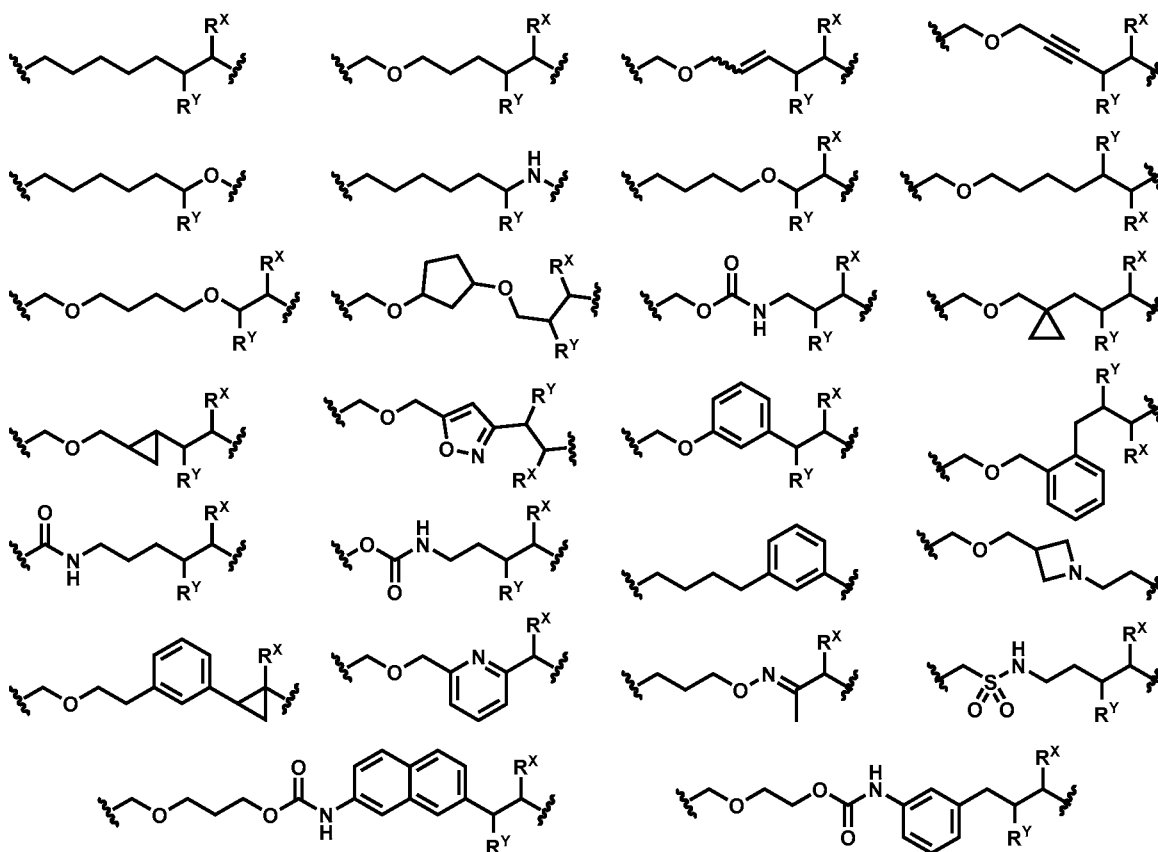
In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formulae (**Ia ~ Ie**), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein the linker -L¹-L²-L³- is a linear aliphatic group and wherein said linker is from 8 to 14 bond lengths.

In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of

- 5 Formulae (**Ia** ~ **Ie**), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein the linker -L¹-L²-L³- together is a combination of a linear aliphatic group(s) and a cyclic group, and wherein said linker is from 8 to 16 bond lengths. In another aspect of the invention, -L¹-L²-L³- together form a linker of from 8 to 12 bond lengths.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of

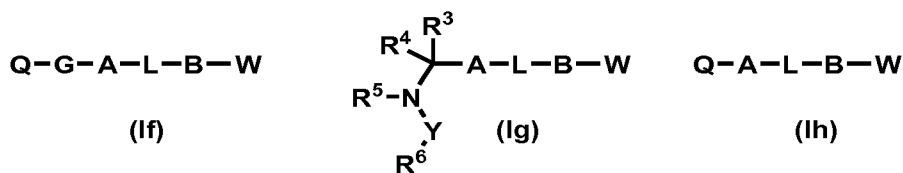
- 10 Formulae (**Ia** ~ **Ie**), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein the linker -L¹-L²-L³- is selected from the following groups:



wherein R^X is hydrogen, amino, hydroxy, protected amino or O(C₁-C₄ alkyl); R^Y is

- 15 hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkenyl, heterocyclic, aryl, or heteroaryl, each optionally substituted; preferably optionally substituted C₁-C₈ alkyl; and wherein each of the above shown groups is further optionally substituted.

In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (If), (Ig) or (Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein A, B, L, W, Y, R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are as previously defined; G in Formula (If) is present and as previously defined; in Formula (If) and (Ih), Q is hydrogen.

In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein one of A, B and L is absent, and the other two of A, B and L are present and as previously defined.

In yet an additional embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (If) and (Ig), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein one of A, B and L is absent, and the other two of A, B and L are present and as previously defined.

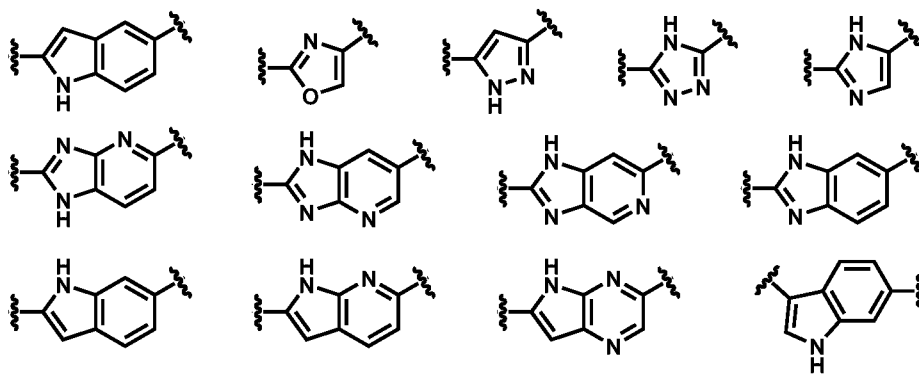
In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein two of A, B and L are absent, and the other one of A, B and L is present and as previously defined.

In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein each of A, B and L are present and as previously defined.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ If), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein G is optionally substituted five-membered heteroaryl containing one or more nitrogen atoms, and is each C-attached to Q and to one of groups A, L and B.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ If), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein G is optionally substituted 5/6-membered ring fused heteroaryl, wherein the 5-membered ring of said 5/6-membered fused heteroaryl is a heteroaryl containing one or more nitrogen atoms and wherein the 5-membered ring is C-attached, and wherein the 6-membered ring of said 5/6-membered fused heteroaryl is aryl or heteroaryl and is C-attached to one of groups A, L and B.

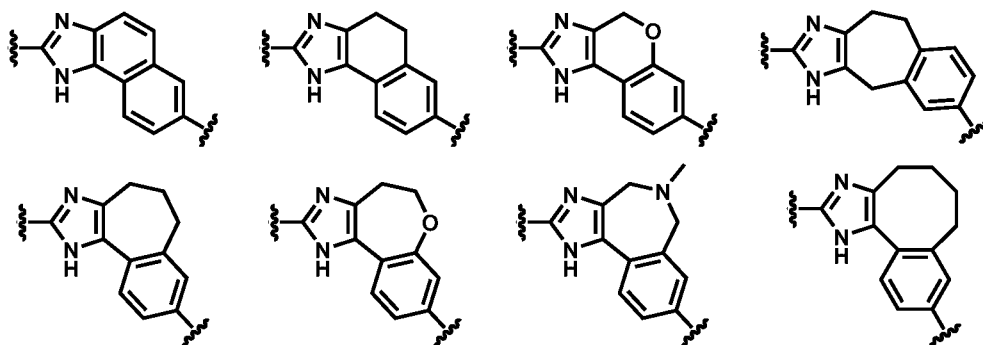
In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), (Ia ~ If), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein G is illustrated by the following heteroaryl groups:



wherein each of the above shown heteroaryl groups is optionally substituted.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ If), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein G is optionally substituted imidazolyl, benzimidazolyl or imidazopyridyl.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ If), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein G is selected from the following heteroaryl groups:



wherein each of the above shown heteroaryl groups is optionally substituted.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L is a linear aliphatic group, A and B are each independently optionally substituted phenyl, monocyclic heteroaryl, naphthyl, or bicyclic heteroaryl.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L is a linear aliphatic group, A and B are each independently optionally substituted phenyl.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein A and B are each independently optionally substituted phenyl; L is $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})\text{CH}_2-$, wherein R is optionally substituted aryl or heteroaryl; preferably, optionally, A and B are each optionally substituted phenyl.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L is an optionally substituted heterocyclic, A and B are each independently optionally substituted phenyl, monocyclic heteroaryl, naphthyl, or bicyclic heteroaryl.

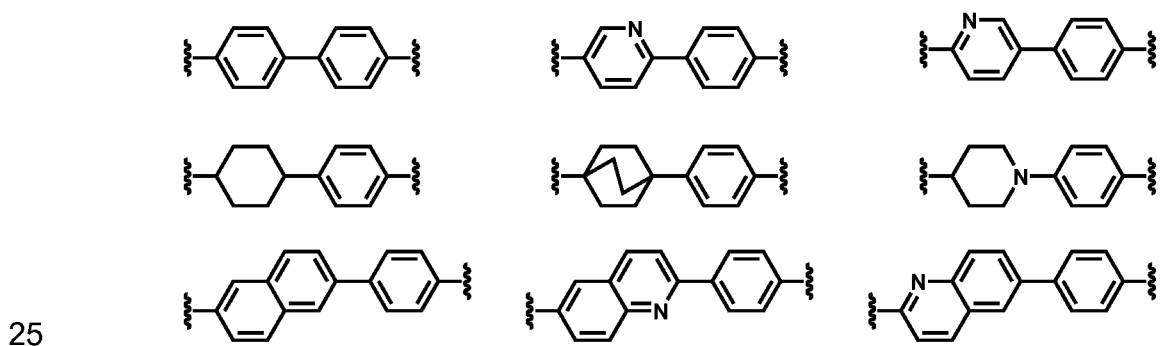
5 In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein A and B are each independently optionally substituted phenyl; L is a pyrrolidinyl group substituted with a phenyl or heteroaryl, wherein said phenyl or heteroaryl may be optionally further substituted.

10 In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L is absent, A and B are each independently optionally substituted phenyl, monocyclic heteroaryl, naphthyl, or bicyclic heteroaryl.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of
15 Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L is absent, one of A and B is a C₃-C₈ cycloalkyl, and the other of A and B is an optionally substituted aryl or heteroaryl.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of
20 Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L is absent, one of A and B is a heterocyclic, and the other of A and B is an optionally substituted aryl or heteroaryl.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L is absent, A and B are taken together to form a linker selected from the following groups:

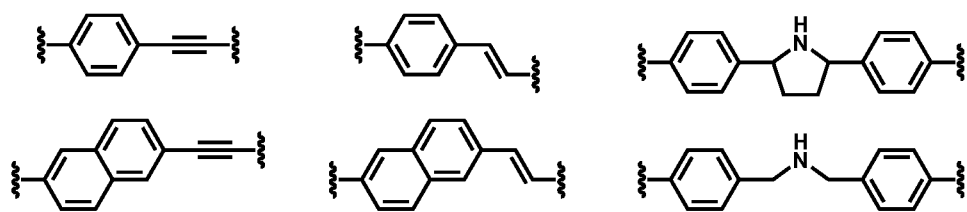


wherein each of the above shown cyclic groups is optionally substituted.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein L

is optionally substituted C₂-C₄ alkenyl or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; and wherein one of A and B is absent, and the other of A and B is independently optionally substituted phenyl, monocyclic heteroaryl, naphthyl, or bicyclic heteroaryl.

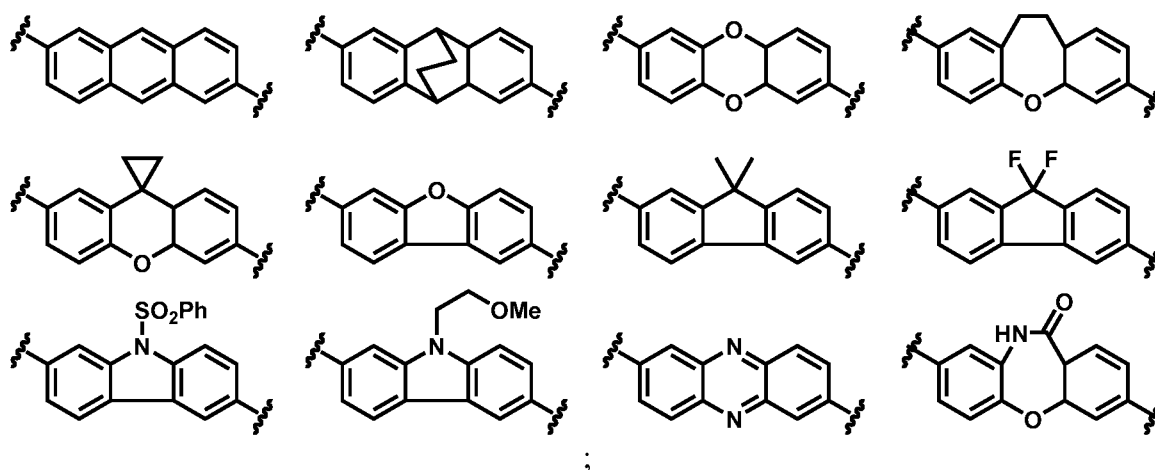
- 5 In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein A, L and B are taken together to form a linker selected from the following groups:



wherein each of the above shown groups is optionally substituted.

- 10 In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein A and L are each absent, and B is a fused polycyclic aryl or heteroaryl.

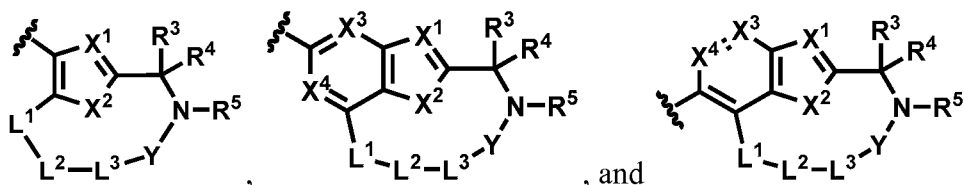
- 15 In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein A and L are each absent, and B is a fused polycyclic aryl or heteroaryl selected from the following groups:



wherein each of the above shown cyclic groups is optionally substituted.

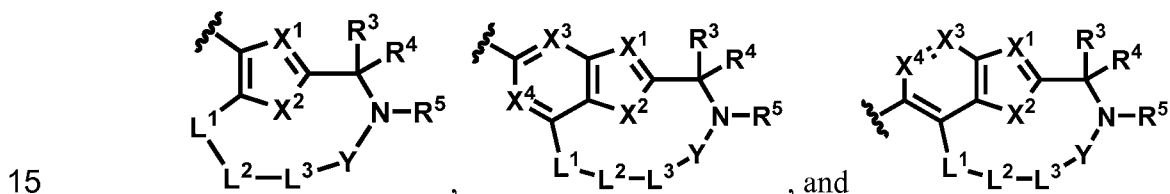
- 20 In one aspect, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein L is absent or selected from the group consisting of O, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl. In yet another aspect, the invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein L is absent or selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl.

In yet another aspect, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein W is selected from the group consisting of:



5 In an additional embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein G is absent or an optionally substituted 5-membered heteroaryl containing one or more nitrogen atoms or an optionally substituted 5/6-membered fused heteroaryl, wherein the 5-membered ring of said 5/6-membered fused heteroaryl contains one or more nitrogen atoms and is attached to group Q, and wherein the 6-membered ring of said 5/6-membered fused heteroaryl is attached one of groups A, L and B and is aryl or heteroaryl.

In yet an additional embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein G and Q can be taken together to form a group selected from:



In a further aspect, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹ at each occurrence is independently hydrogen, or optionally substituted C₁-C₄ alkyl.

20 In an additional embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R⁷ at each occurrence is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, hydroxy, O(C₁-C₄ alkyl), S(C₁-C₄ alkyl), amino optionally substituted with one or two C₁-C₄ alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl, optionally substituted C₁-C₄ alkyl.

25 In yet an additional embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^{7a} and R^{7b} at each occurrence are each independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted aryl, and optionally substituted C₁-C₄ alkyl.

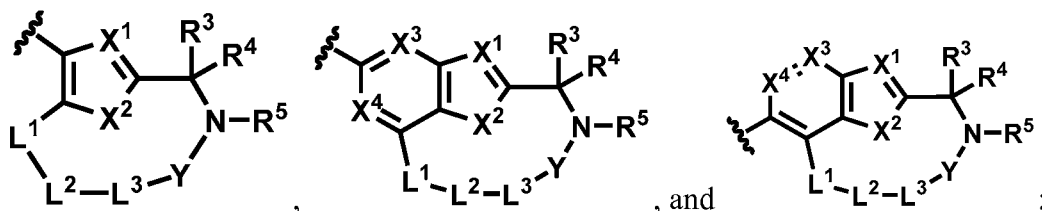
In an additional embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A and B are each independently absent or a monocyclic or polycyclic group independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclic, C₃-C₈ cycloalkyl, and C₃-C₈ cycloalkenyl, each optionally substituted;

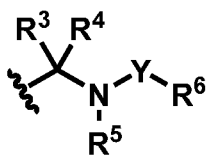
L is absent or selected from the group consisting of O, optionally substituted C₁-C₄ alkyl, optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, and optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; in yet another embodiment, L is absent or selected from the group consisting of optionally substituted C₁-C₄ alkyl, optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, and optionally substituted C₂-C₄ alkynyl;

wherein at least one of A, B and L is present;

W is selected from the group consisting of:

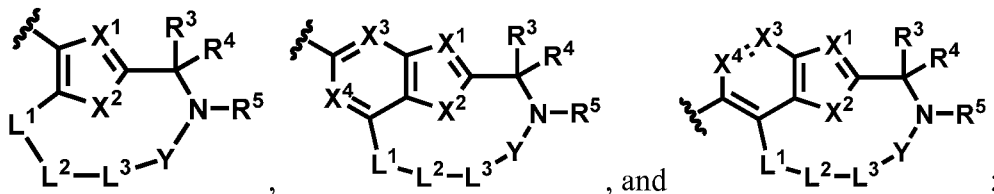


G is absent or an optionally substituted 5-membered heteroaryl containing one or more nitrogen atoms or optionally substituted 5/6-membered fused heteroaryl, wherein the 5-membered ring of said 5/6-membered fused heteroaryl contains one or more nitrogen atoms and is attached to group Q, and wherein the 6-membered ring of said 5/6-membered fused heteroaryl is attached to one of groups A, L and B and is aryl or heteroaryl; preferably optionally substituted imidazolyl, optionally substituted benzimidazolyl or optionally substituted imidazopyridyl;



Q is hydrogen or

Alternatively, G and Q can be taken together to form a group selected from:



X¹ at each occurrence is independently N or C(R¹¹);

X² at each occurrence is independently N(R¹), O or S;

X^3 and X^4 are each independently selected from N or $C(R^{12})$;

R^1 at each occurrence is independently hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

R^{11} at each occurrence is independently hydrogen, halogen or optionally substituted

5 C_1 - C_4 alkyl;

R^{12} at each occurrence is independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl, or $O(C_1$ - C_4 alkyl).

L^1 and L^3 at each occurrence are each independently an aliphatic group; in another embodiment, L^1 and L^3 at each occurrence are each independently a linear aliphatic group

10 L^2 at each occurrence is independently absent, or selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclic, C_3 - C_8 cycloalkyl, and C_3 - C_8 cycloalkenyl, each optionally substituted;

Y at each occurrence is independently $C(O)$ or $S(O)_2$;

wherein $-L^1-L^2-L^3-$ together form a linker of preferably from 6 to 16 bond lengths;

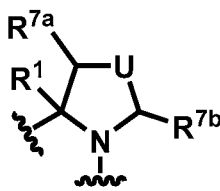
15 in another aspect, $-L^1-L^2-L^3-$ together form a linker of preferably from 6 to 12 bond lengths

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, optionally substituted C_2 - C_8 alkenyl, and optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; preferably hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

20 alternatively, R^3 and R^4 can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl or optionally substituted heterocyclic;

R^5 is independently hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, or optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; preferably hydrogen or optionally substituted C_1 - C_4 alkyl;

25 Alternatively R^3 , R^4 and R^5 are taken together with the carbon atom and nitrogen



atom to which they are attached to form ;

U is absent or independently selected from O, S, $S(O)$, SO_2 , $NC(O)-(C_1-C_4$ alkyl), $C(O)$, protected carbonyl, OCH_2 , OCH_2CH_2 , SCH_2 , SCH_2CH_2 , $C(R^7)_2$, $C(R^7)_2C(R^7)_2$, or $C=C(R^2)_2$; preferably CH_2 , $C=N-OMe$, or $C=CH_2$;

30 R^2 at each occurrence is independently hydrogen, halogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

R^7 at each occurrence is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, hydroxy, $O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $S(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, amino optionally substituted with one or two $C_1-C_4 \text{ alkyl}$, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

5 Alternatively two geminal R^7 groups are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spiro, optionally substituted 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocyclic ring;

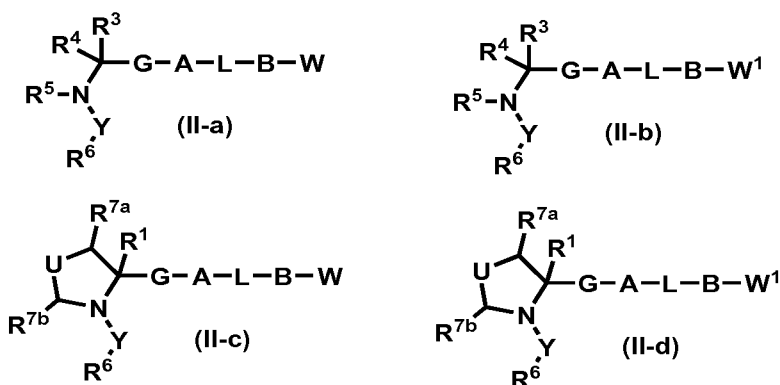
R^{7a} and R^{7b} at each occurrence are each independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted aryl, and optionally substituted $C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

10 Alternatively, $CHR^{7a}-U$ or $CHR^{7b}-U$ are taken together to form a group selected from $CH=CH$, fused and optionally substituted $C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$, fused and optionally substituted aryl, or fused and optionally substituted heterocyclic;

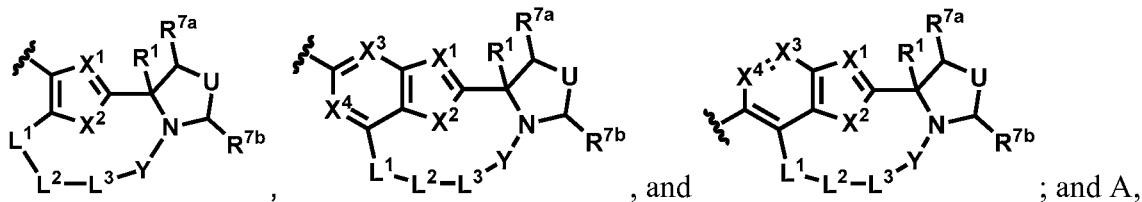
Yet alternatively, U , R^{7a} , and R^{7b} are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a bridged, optionally substituted 4- to 7-membered ring
15 including cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocyclic; and

R^6 at each occurrence is independently selected from the group consisting of $O(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, amino, $C_1-C_8 \text{ alkyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkenyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkynyl}$, $C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$, $C_3-C_8 \text{ cycloalkenyl}$, heterocyclic, aryl, and heteroaryl, each optionally substituted; preferably optionally substituted $C_1-C_8 \text{ alkyl}$; more preferably $C_1-C_8 \text{ alkyl}$ optionally substituted with
20 amino, hydroxy, protected amino or $O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formulae (II-a ~ II-d), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



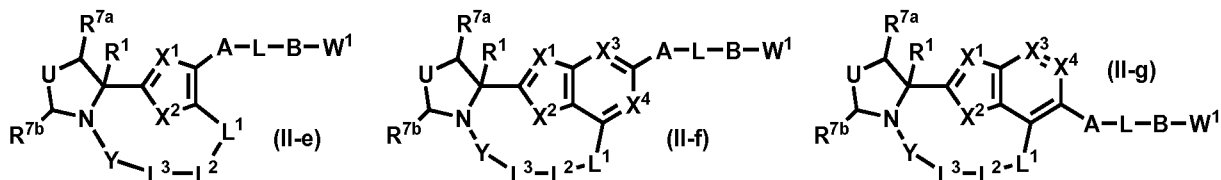
wherein W^1 is independently selected from the group consisting of:



B, G, L, U, W, Y, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , and R^{7b} are as previously defined.

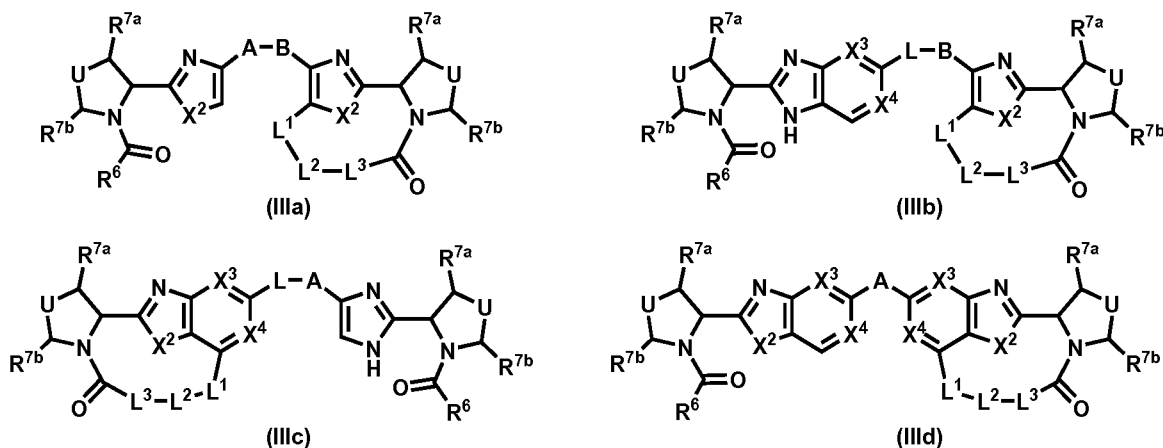
- In still another embodiment, the present invention relates to compounds of
 5 Formulae (**II-a** ~ **II-d**), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein Y is C(O); R^6 is C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino or O(C_1 - C_4 alkyl).

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of
 Formulae (**II-e** ~ **II-g**), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



wherein A, B, L, U, W, W^1 , Y, L^1 , L^2 , L^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^{7a} , and R^{7b} are as previously defined.

- In still another embodiment, the present invention relates to compounds of
 15 Formulae (**IIIa** ~ **IIId**), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



wherein U, X^2 , X^3 , X^4 , R^{7a} , and R^{7b} are as previously defined; R^6 is C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or O(C_1 - C_4 alkyl); in Formula (**IIIa**), A and B are each independently phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (**IIIb**) and (**IIIc**), L is O, optionally

substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; in Formula (IIIb), B is phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IIIc) and (IIId), A is phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IIIa), (IIIb), (IIIc) and (IIId), the linker -L¹-L²-L³- is from 6 to 16, preferably, 6 to 14 bond lengths. In yet another aspect, L is optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; and the linker -L¹-L²-L³- is from 6 to 12, preferably, 8 to 12 bond lengths.

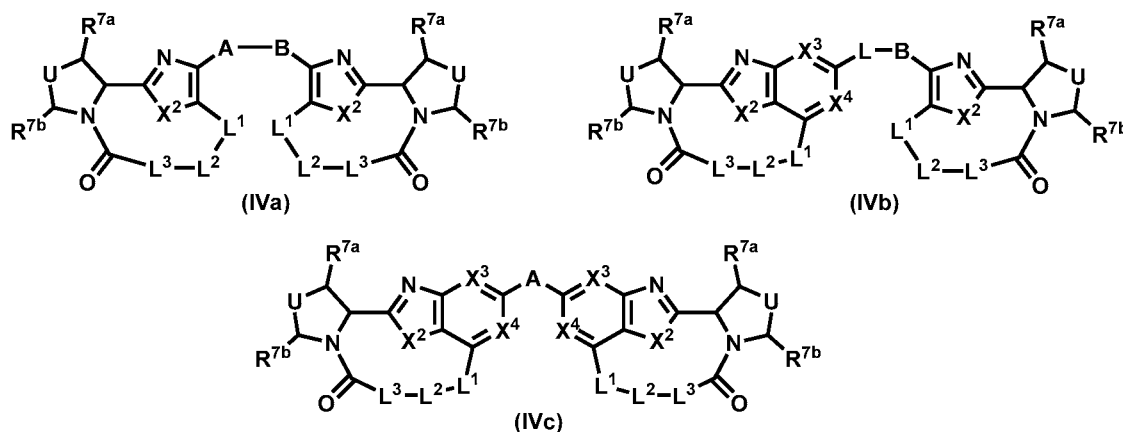
In one embodiment, the present invention relates to compounds of Formulae (IIIa), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A and B are each independently optionally substituted phenyl.

In an additional aspect, the present invention relates to compounds of Formulae (IIIb), and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein L is optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, B is optionally substituted phenyl and A is absent.

In yet an additional aspect, the present invention relates to compounds of Formula (IIIc), and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein L is optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, A is optionally substituted phenyl and B is absent.

In yet an additional aspect, the present invention relates to compounds of Formula (IIId), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl.

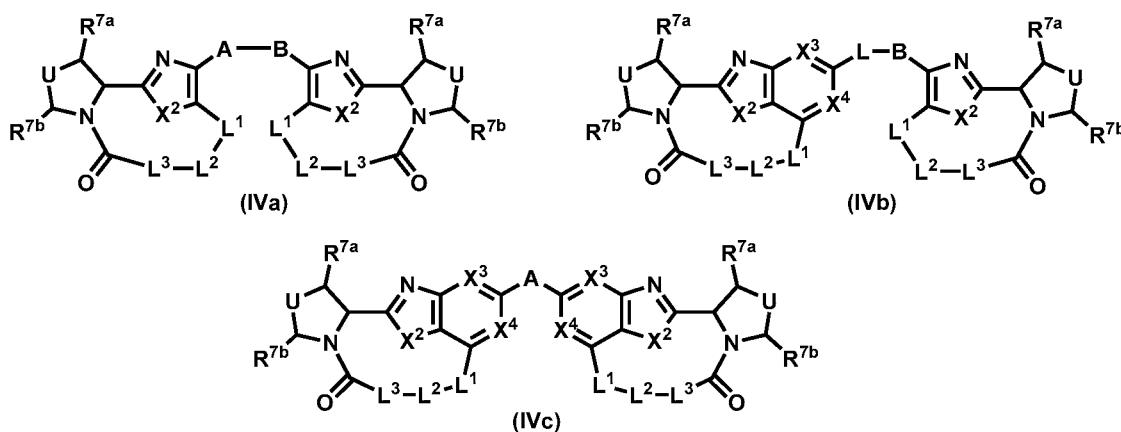
In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formulae (IVa), (IVb) or (IVc), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



wherein U, X², X³, X⁴, R^{7a}, and R^{7b} are as previously defined; in Formula (IVa), A and B are each independently phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IVb), L is O, optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; in Formula (IVb), B is phenyl,

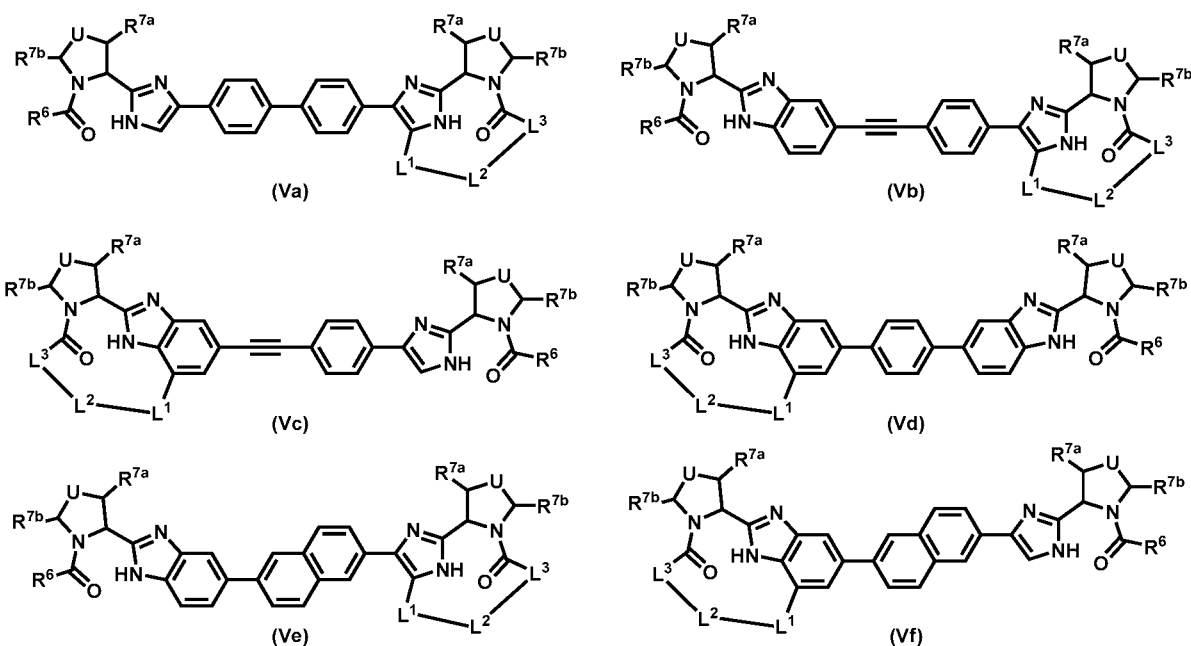
monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IVc), A is phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IVa), (IVb) and (IVc), the linker -L¹-L²-L³- is from 6 to 16, preferably 6 to 14 bond lengths. In yet another aspect, L is optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; and the linker -L¹-L²-L³- is from 8 to 12 bond lengths.

In yet another embodiment, the present invention relates to compounds of Formulae (IVa), (IVb) or (IVc), and pharmaceutically acceptable salts thereof;



wherein U, X², X³, X⁴, R^{7a}, and R^{7b} are as previously defined; in Formula (IVa), A and B are each independently phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IVb), L is O, optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl and B is phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IVc), A is phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted; in Formula (IVa), (IVb) and (IVc), the linker -L¹-L²-L³- is from 6 to 16 bond lengths. In yet another aspect, L is optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; and the linker -L¹-L²-L³- is from 6 to 12 bond lengths.

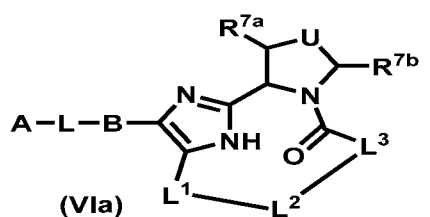
In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formulae (Va ~ Vf), and pharmaceutically acceptable salts thereof;



wherein R^6 is C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or $O(C_1$ - C_4 alkyl); U at each occurrence is independently CH_2 , CHF, CHMe, CF_2 , $C=CH_2$,

- 5 $C=CF_2$, or $C(R^7)_2$; R^7 is hydrogen, halogen or optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; alternatively the two geminal R^7 groups are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spiro, 3- to 7-membered, optionally substituted C_3 - C_7 cycloalkyl or optionally substituted 3-7 membered heterocyclic; R^{7a} is hydrogen; and R^{7b} is hydrogen, methyl, or optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; or alternatively, R^{7a} and U
- 10 or U and R^{7b} are taken together with the carbon to which they are attached to form a fused, optionally substituted cyclopropyl, and the other of R^{7b} or R^{7a} is hydrogen; or yet alternatively U, R^{7a} and R^{7b} are taken together with the carbon to which they are attached to form a bridged, optionally substituted C_4 - C_7 cycloalkyl; and the linker $-L^1-L^2-L^3-$ is from 6 to 14 bond lengths. In yet another aspect, L is optionally substituted C_2 - C_4 alkenyl,
- 15 or optionally substituted C_2 - C_4 alkynyl; and the linker $-L^1-L^2-L^3-$ is from 8 to 12 bond lengths.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (VIa), and pharmaceutically acceptable salts thereof;



wherein U, R^{7a}, and R^{7b} are as previously defined; A and B are each independently an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, L is absent or a linear aliphatic group.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of

5 Formula (VIa), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein:

A is a monocyclic or polycyclic group independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclic, C₃-C₈ cycloalkyl and C₃-C₈ cycloalkenyl, wherein the monocyclic or polycyclic group is further substituted by -NHC(O)-R^a;

R^a is an optionally substituted phenyl;

10 U at each occurrence is independently CH₂, CHF, CHMe, CF₂, C=CH₂, C=CF₂, or C(R⁷)₂;

R⁷ is hydrogen, halogen or optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl;

alternatively, the two geminal R⁷ groups are taken together with the carbon to which they are attached to form a spiro, 3- to 7-membered, optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl or optionally substituted 3- to 8-membered heterocyclic;

15 R^{7a} is hydrogen; and

R^{7b} is hydrogen, methyl, or optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl;

or alternatively, R^{7a} and U or U and R^{7b} are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a fused, optionally substituted cyclopropyl, and the other of R^{7b} or R^{7a} is hydrogen;

20 or yet alternatively U, R^{7a} and R^{7b} are taken together with the carbon to which they are attached to form a bridged, optionally substituted C₄-C₇ cycloalkyl;

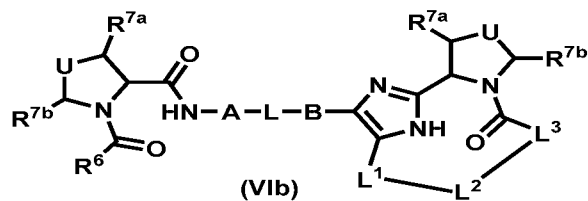
the linker -L¹-L²-L³- is from 6 to 14 bond lengths; and

B and L are as previously defined.

25 In yet another aspect, the present invention relates to compounds of Formula (VIa), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein L is absent or optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; and the linker -L¹-L²-L³- is from 8 to 12 bond lengths.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of

30 Formula (VIb), and pharmaceutically acceptable salts thereof;



wherein U, R⁶, R^{7a}, R⁷ and R^{7b} are as previously defined; A and B are each independently an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, L is absent or a linear aliphatic group.

5 In still another embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (VIb), and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein:

A and B are each independently an optionally substituted aryl;

R⁶ is C₁-C₈ alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or O(C₁-C₄ alkyl);

10 U at each occurrence is independently CH₂, CHF, CHMe, CF₂, C=CH₂, C=CF₂, or C(R⁷)₂;

R⁷ is hydrogen, halogen or optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl;

alternatively the two geminal R⁷ groups are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spiro, 3- to 7-membered, optionally substituted
15 cycloalkyl or optionally substituted heterocyclic;

R^{7a} is hydrogen;

R^{7b} is hydrogen, methyl, or optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl;

or alternatively, R^{7a} and U or U and R^{7b} are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a fused, optionally substituted cyclopropyl, and the other
20 of R^{7b} or R^{7a} is hydrogen;

or yet alternatively U, R^{7a} and R^{7b} are taken together with the carbon to which they are attached to form a bridged, optionally substituted C₄-C₇ cycloalkyl;

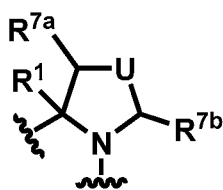
the linker -L¹-L²-L³- is from 6 to 14 bond lengths;

and L, L¹, L², L₃ are as previously defined.

25 In yet another aspect, the present invention relates to compounds of Formula (VIb), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein L is absent or optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl; and the linker -L¹-L²-L³- is from 8 to 12 bond lengths.

In still another embodiment, the present invention relates to compounds of
30 Formula (I), Formulae (Ia ~ Ih), Formulae (IIa ~ IIg), Formulae (IIIa ~ IIIId), Formulae

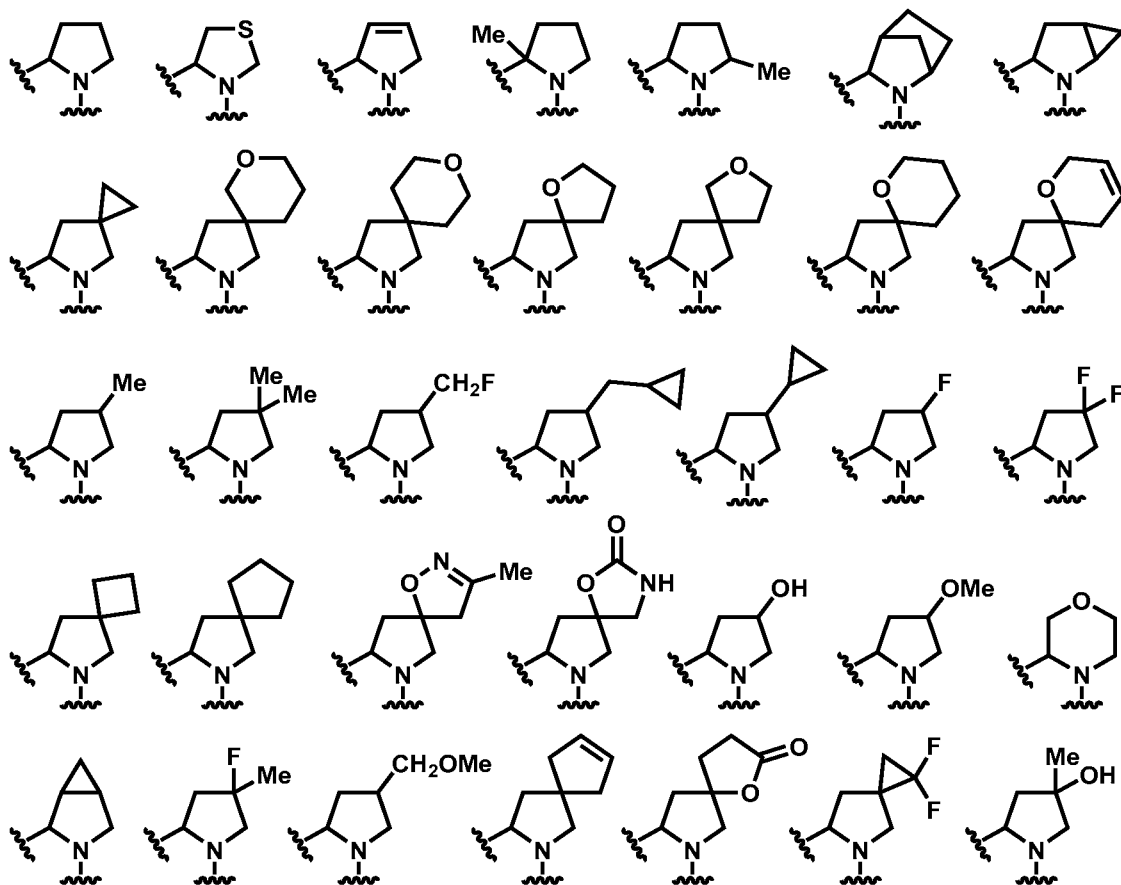
(IVa ~ IVc), Formulae (Va ~ Vf) or Formulae (VIa ~ VIb), or a pharmaceutically



acceptable salt thereof; wherein

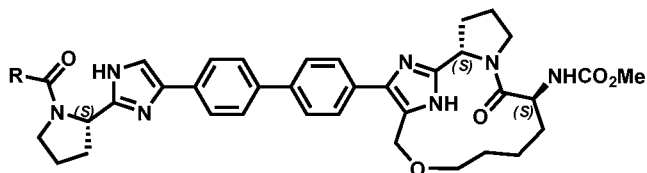
at each occurrence is independently

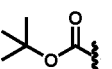
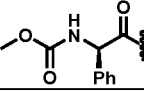
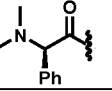
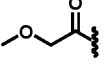
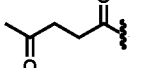
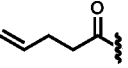
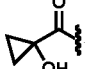
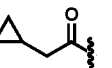
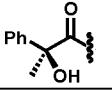
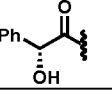
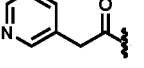
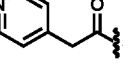
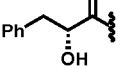
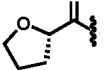
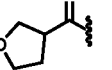
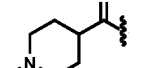
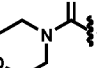
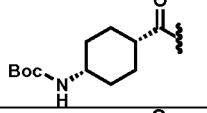
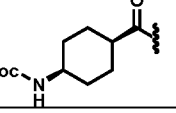
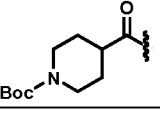
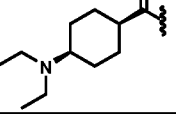
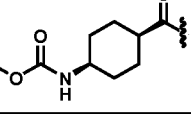
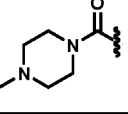
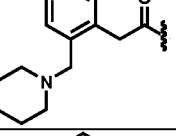
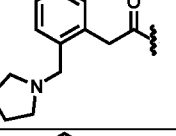
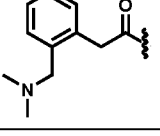
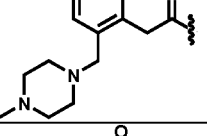
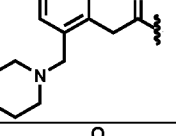
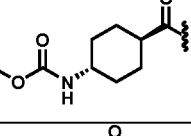
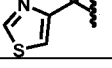
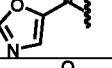
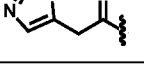
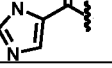
illustrated by the following groups:

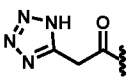
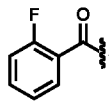
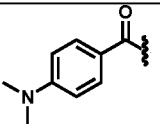
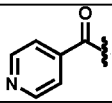
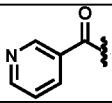
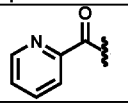
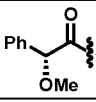
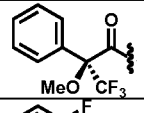
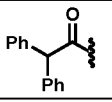
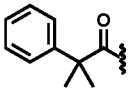
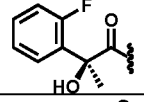
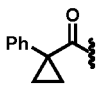
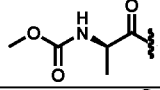
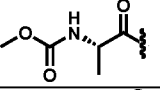
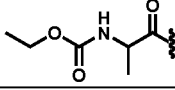
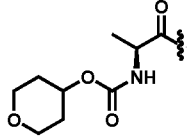
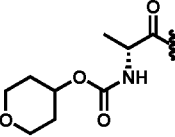
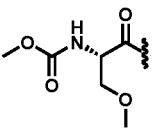
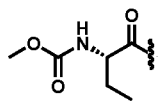
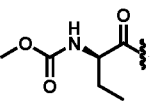
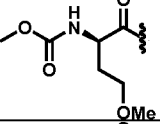
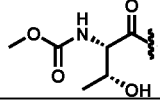
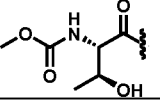
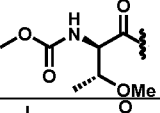
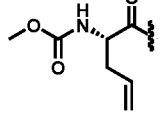
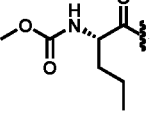
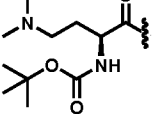
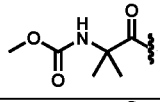
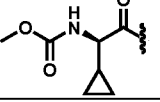
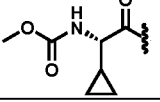
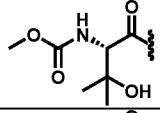
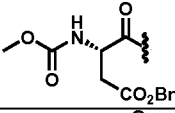
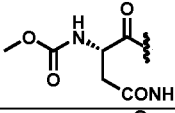
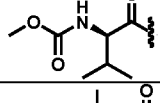
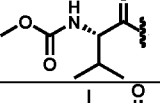
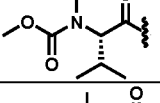
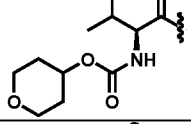
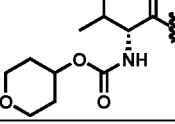
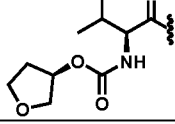
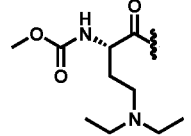
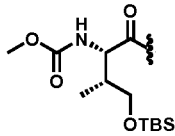
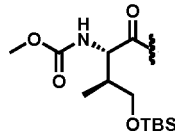
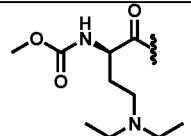
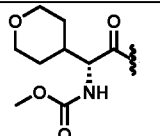
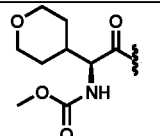
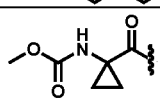
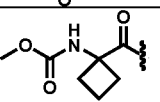
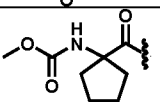


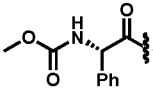
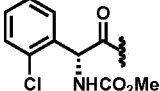
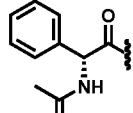
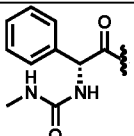
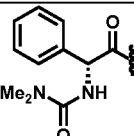
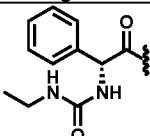
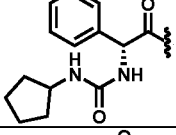
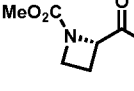
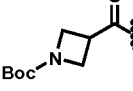
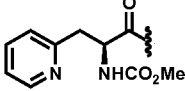
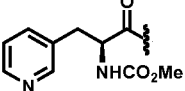
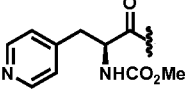
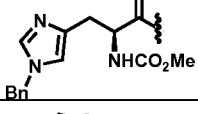
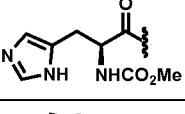
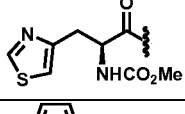
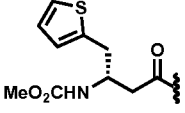
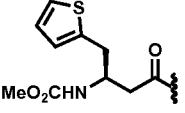
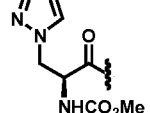
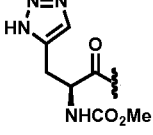
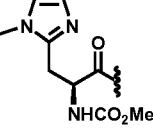
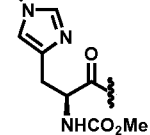
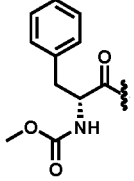
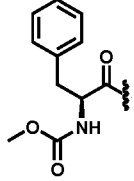
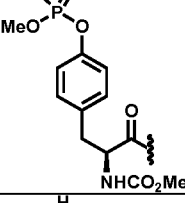
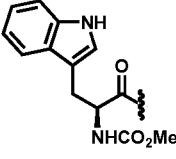
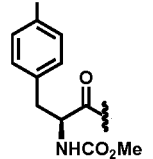
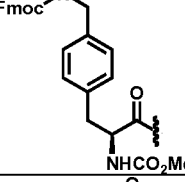
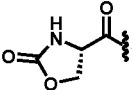
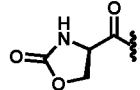
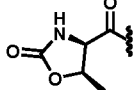
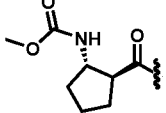
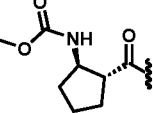
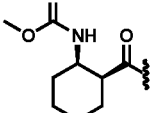
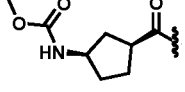
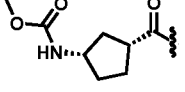
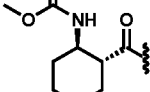
5 Representative compounds of the present invention are those selected from compounds 1-376 compiled in Tables 1-12:

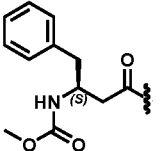
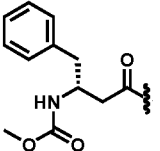
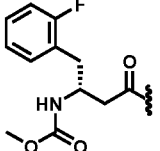
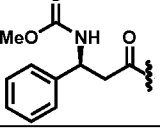
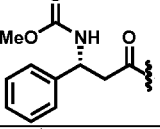
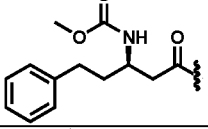
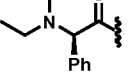
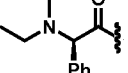
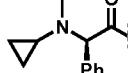
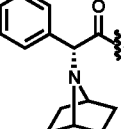
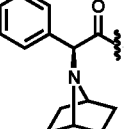
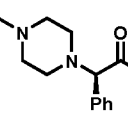
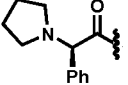
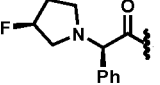
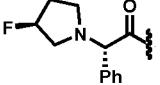
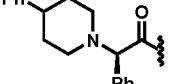
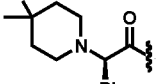
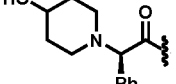
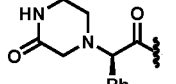
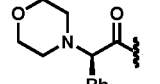
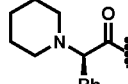
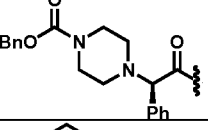
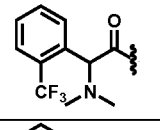
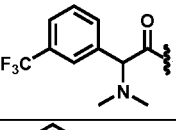
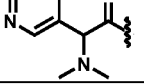
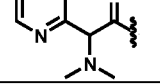
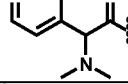
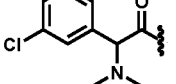
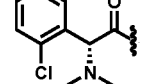
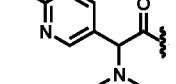
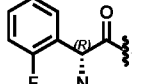
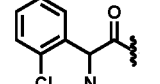
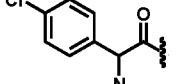
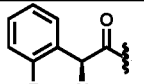
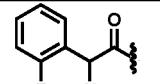
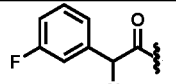
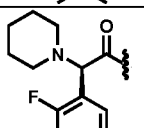
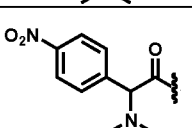
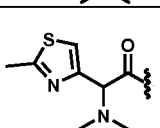
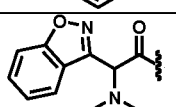
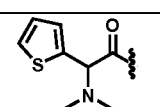
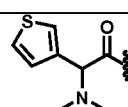
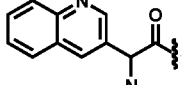
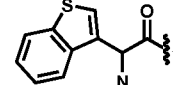
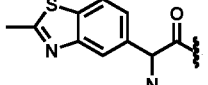
Table 1: Compounds 1-219.



Entry		Entry		Entry	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	

133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	

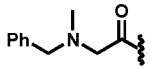
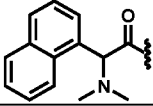
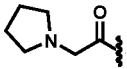
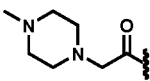
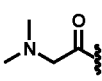
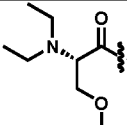
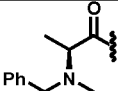
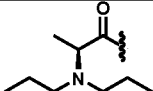
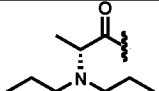
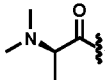
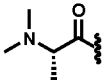
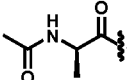
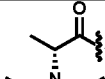
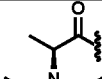
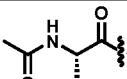
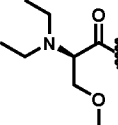
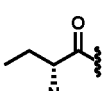
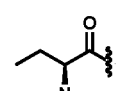
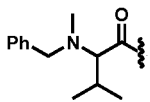
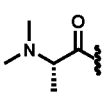
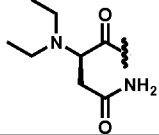
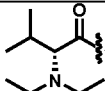
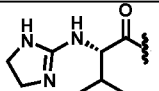
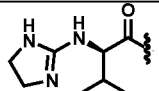
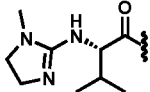
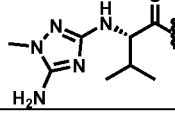
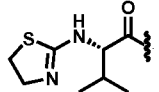
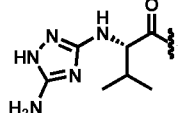
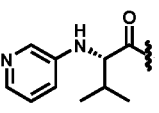
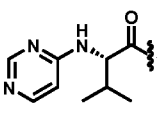
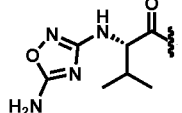
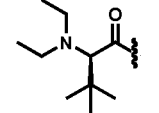
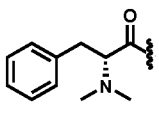
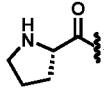
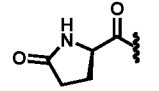
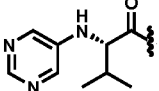
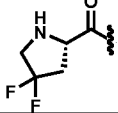
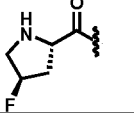
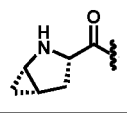
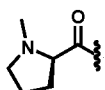
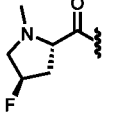
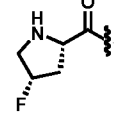
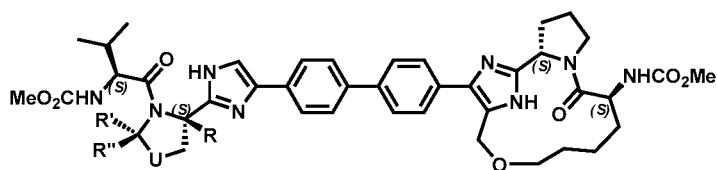
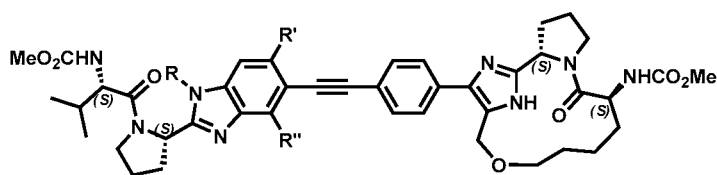
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

Table 2: Compounds 220-229.



Entry	R	R'	R''	U	Entry	R	R'	R''	U
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	H	Me	H	CH ₂	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

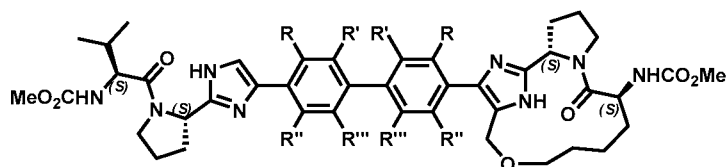
Table 3: Compounds 230-239.



5

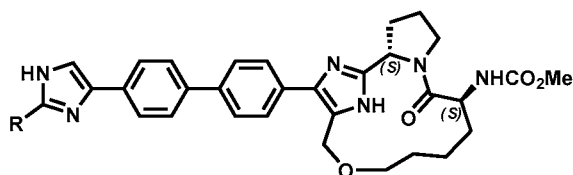
Entry	R	R'	R''	Entry	R	R'	R''
230	Me	H	H	231	H	CO ₂ Me	H
232	H	F	H	233	H	H	CO ₂ Me
234	H	H	F	235	H	OMe	H
236	H	Cl	H	237	H	H	OMe
238	H	H	Cl	239	H	CF ₃	H

Table 4: Compounds 240-249.



Entry	R	R'	R''	R'''	Entry	R	R'	R''	R'''
240	F	H	H	H	241	F	F	H	H
242	Me	H	H	H	243	Me	Me	H	H
244	H	H	Me	Me	245	H	H	Et	Et
246	CF ₃	H	H	H	247	CF ₃	H	CF ₃	H
248	Cl	H	H	H	249	Cl	H	Cl	H

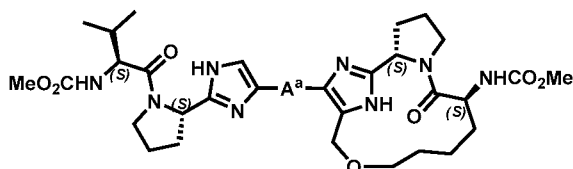
Table 5: Compounds 250-264.



Entry	R	Entry	R	Entry	R
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

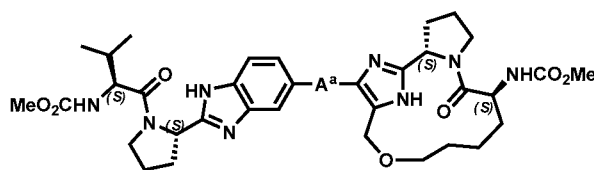
5

Table 6: Compounds 265-282.



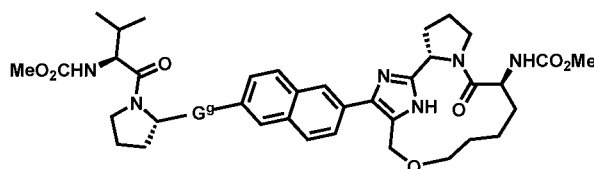
Entry	A ^a	Entry	A ^a	Entry	A ^a
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	

Table 7: Compounds 283-303.



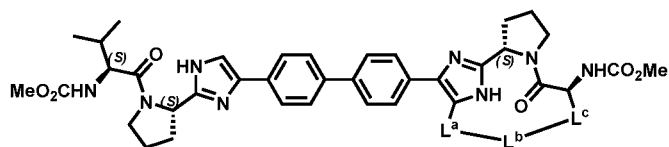
Entry	A ^a	Entry	A ^a	Entry	A ^a
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	

Table 8: Compounds 304-315.



Entry	G ^g	Entry	G ^g	Entry	G ^g
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

Table 9: Compounds 316-333.



Entry	L ^a -L ^b -L ^c	Entry	L ^a -L ^b -L ^c	Entry	L ^a -L ^b -L ^c
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	

Table 10: Compounds 334-343.

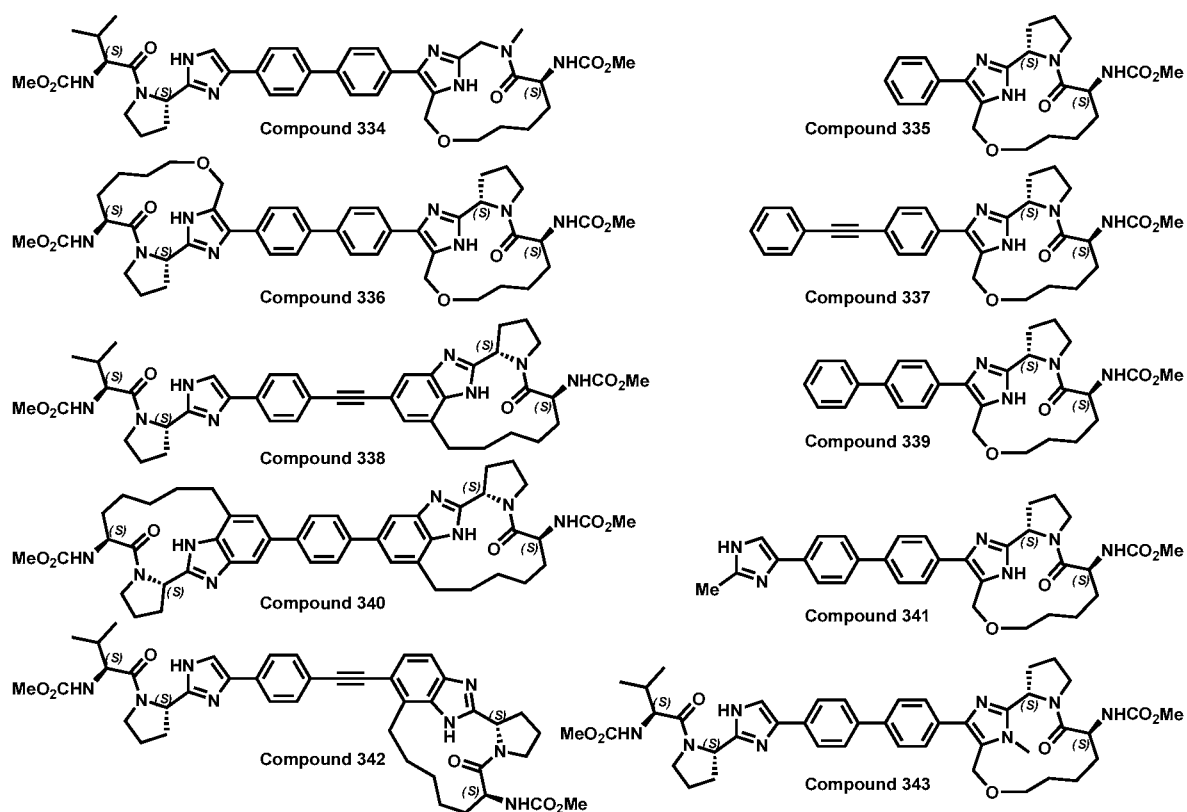


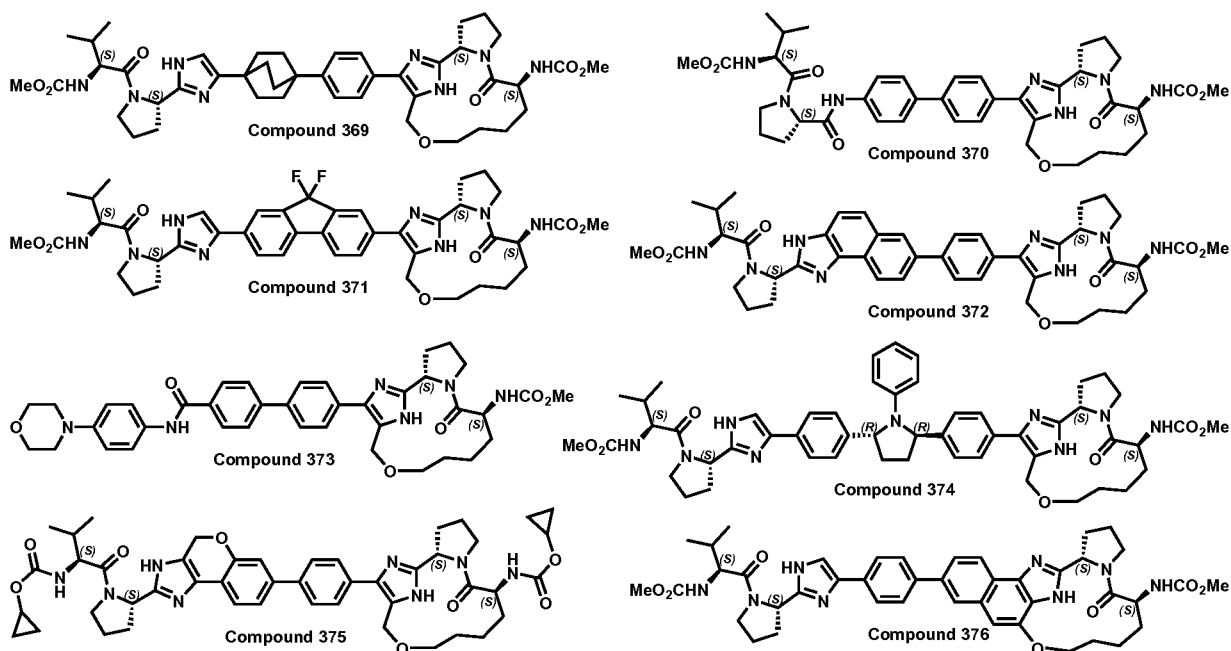
Table 11: Compounds 344-368

344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	

354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

364	
365	
367	
368	

Table 12: Compounds 369-376.



5

It will be appreciated that the description of the present invention herein should be construed in congruity with the laws and principals of chemical bonding. In some instances it may be necessary to remove a hydrogen atom in order to accommodate a substituent at any given location.

It is intended that the definition of any substituent or variable (e.g., R^1 , R^2 , X, u, m, etc.) at a particular location in a molecule be independent of its definitions elsewhere in that molecule. For example, when u is 2, each of the two R^1 groups may be the same or different.

5 It will be yet appreciated that the compounds of the present invention may contain one or more asymmetric carbon atoms and may exist in racemic, diastereoisomeric, and optically active forms. It will still be appreciated that certain compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms. All tautomers are contemplated to be within the scope of the present invention.

10 It should be understood that the compounds encompassed by the present invention are those that are suitably stable for use as pharmaceutical agent.

 It will be further appreciated that reference herein to therapy and/or treatment includes, but is not limited to, prevention, retardation, prophylaxis, therapy and/or cure of the disease. It will further be appreciated that references herein to treatment or prophylaxis
15 of HCV infection includes treatment or prophylaxis of HCV-associated disease such as liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

 A further embodiment of the present invention includes pharmaceutical compositions comprising any single compound or a combination of two or more compounds delineated herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a
20 pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

 Yet a further embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising any single compound or a combination of two or more compounds delineated herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more agents known in the art, with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

25 It will be further appreciated that compounds of the present invention can be administered as the sole active pharmaceutical agent, or used in combination with one or more agents to treat or prevent hepatitis C infections or the symptoms associated with HCV infection. Other agents to be administered in combination with a compound or combination of compounds of the present invention include therapies for disease caused
30 by HCV infection that suppresses HCV viral replication by direct or indirect mechanisms. These agents include, but are not limited to, host immune modulators (for example, interferon-alpha, pegylated interferon-alpha, consensus interferon, interferon-beta, interferon-gamma, CpG oligonucleotides and the like); antiviral compounds that inhibit host cellular functions such as inosine monophosphate dehydrogenase (for example,

ribavirin and the like); cytokines that modulate immune function (for example, interleukin 2, interleukin 6, and interleukin 12); a compound that enhances the development of type 1 helper T cell response; interfering RNA; anti-sense RNA; vaccines comprising HCV antigens or antigen adjuvant combinations directed against HCV; agents that interact with host cellular components to block viral protein synthesis by inhibiting the internal ribosome entry site (IRES) initiated translation step of HCV viral replication or to block viral particle maturation and release with agents targeted toward the viroporin family of membrane proteins such as, for example, HCV P7 and the like; and any agent or combination of agents that inhibit the replication of HCV by targeting other proteins of the viral genome involved in the viral replication and/or interfere with the function of other viral targets, such as inhibitors of NS3/NS4A protease, NS3 helicase, NS5B polymerase, NS4A protein and NS5A protein.

According to yet another embodiment, the pharmaceutical compositions of the present invention may further comprise other inhibitor(s) of targets in the HCV life cycle, including, but not limited to, helicase, polymerase, metalloprotease, NS4A protein, NS5A protein, and internal ribosome entry site (IRES).

Accordingly, one embodiment of the present invention is directed to a method for treating or preventing an infection caused by an RNA-containing virus comprising co-administering to a patient in need of such treatment one or more agents selected from the group consisting of a host immune modulator and a second or more antiviral agents, or a combination thereof, with a therapeutically effective amount of a compound or combination of compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Examples of the host immune modulator are, but not limited to, interferon-alpha, pegylated-interferon-alpha, interferon-beta, interferon-gamma, a cytokine, a vaccine, and a vaccine comprising an antigen and an adjuvant, and said second antiviral agent inhibits replication of HCV either by inhibiting host cellular functions associated with viral replication or by targeting proteins of the viral genome. A non-limiting example of the RNA-containing virus is hepatitis C virus (HCV).

A further embodiment of the present invention is directed to a method of treating or preventing infection caused by an RNA-containing virus comprising co-administering to a patient in need of such treatment an agent or combination of agents that treat or alleviate symptoms of HCV infection including cirrhosis and inflammation of the liver, with a therapeutically effective amount of a compound or combination of compounds of

the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A non-limiting example of the RNA-containing virus is hepatitis C virus (HCV).

Yet another embodiment of the present invention provides a method of treating or preventing infection caused by an RNA-containing virus comprising co-administering to a patient in need of such treatment one or more agents that treat patients for disease caused by hepatitis B (HBV) infection, with a therapeutically effective amount of a compound or a combination of compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. An agent that treats patients for disease caused by hepatitis B (HBV) infection may be for example, but not limited thereto, L-deoxythymidine, adefovir, lamivudine or tenfovir, or any combination thereof. A non-limiting example of the RNA-containing virus is hepatitis C virus (HCV).

A further embodiment of the present invention provides a method of treating or preventing infection caused by an RNA-containing virus comprising co-administering to a patient in need of such treatment one or more agents that treat patients for disease caused by human immunodeficiency virus (HIV) infection, with a therapeutically effective amount of a compound or a combination of compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The agent that treats patients for disease caused by human immuno-deficiency virus (HIV) infection may include, but is not limited thereto, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfmavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudine, lamivudine, didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, abacavir, efavirenz, nevirapine, delavirdine, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtide (T-20) or T-1249, or any combination thereof. A non-limiting example of the RNA-containing virus is hepatitis C virus (HCV).

It can occur that a patient may be co-infected with hepatitis C virus and one or more other viruses, including but not limited to human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis A virus (HAV) and hepatitis B virus (HBV). Thus also contemplated herein is combination therapy to treat such co-infections by co-administering a compound according to the present invention with at least one of an HIV inhibitor, an HAV inhibitor and an HBV inhibitor.

In addition, the present invention provides the use of a compound or a combination of compounds of the invention, or a therapeutically acceptable salt thereof, and one or more agents selected from the group consisting of a host immune modulator and one or more additional antiviral agents, or a combination thereof, to prepare a medicament for the treatment of an infection caused by an RNA-containing virus in a patient, particularly

hepatitis C virus. Examples of the host immune modulator are, but not limited to, interferon-alpha, pegylated-interferon-alpha, interferon-beta, interferon-gamma, a cytokine, a vaccine, and a vaccine comprising an antigen and an adjuvant. Preferably said additional antiviral agent inhibits replication of HCV either by inhibiting host cellular
5 functions associated with viral replication or by targeting proteins of the viral genome.

When used in the above or other treatments, combination of compound or compounds of the present invention, together with one or more agents as defined herein above, can be employed in pure form or, where such forms exist, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof. Alternatively, such combination of therapeutic agents can be
10 administered as a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of the compound or combination of compounds of interest, or their pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more agents as defined hereinabove, and a pharmaceutically acceptable carrier. Such pharmaceutical compositions can be used for inhibiting the replication of an RNA-containing virus,
15 particularly Hepatitis C virus (HCV), by contacting said virus with said pharmaceutical composition. In addition, such compositions are useful for the treatment or prevention of an infection caused by an RNA-containing virus, particularly Hepatitis C virus (HCV).

Hence, a still further embodiment of the invention is directed to a method of treating or preventing infection caused by an RNA-containing virus, particularly a
20 hepatitis C virus (HCV), comprising administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition comprising a compound or combination of compounds of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more agents as defined herein above, with a pharmaceutically acceptable carrier.

When administered as a combination, the therapeutic agents can be formulated as
25 separate compositions which are given at the same time or within a predetermined period of time, or the therapeutic agents can be given as a single unit dosage form.

Antiviral agents contemplated for use in such combination therapy include agents (compounds or biologicals) that are effective to inhibit the formation and/or replication of a virus in a mammal, including, but not limited to, agents that interfere with either host or
30 viral mechanisms necessary for the formation and/or replication of a virus in a mammal. Such agents can be selected from another anti-HCV agent; an HIV inhibitor; an HAV inhibitor; and an HBV inhibitor.

Other agents that can be administered in combination with a compound of the present invention include a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor (also referred to

herein as a CYP inhibitor), which is expected to inhibit metabolism of the compounds of the invention. Therefore, the cytochrome P450 monooxygenase inhibitor would be in an amount effective to inhibit metabolism of the compounds of this invention. Accordingly, the CYP inhibitor is administered in an amount sufficient to improve one or more

5 pharmacokinetic (PK) features including, but not limited to, plasma concentration, bioavailability, area under the plasma concentration time curve (AUC), elimination half-life, and systemic clearance, of a compound of the invention when one or more of its PK features of said compound is improved in comparison to that in the absence of the CYP inhibitor.

10 In one embodiment, the invention provides methods for improving the pharmacokinetics of compounds of the invention. The advantages of improving the pharmacokinetics of drugs are recognized in the art (see, for example, US Pat.Publication No's.US 2004/0091527; US 2004/0152625; and US 2004/0091527). Accordingly, one embodiment of this invention provides a method comprising administering an inhibitor of
15 CYP3A4 and a compound of the invention. Another embodiment of this invention provides a method comprising administering a compound of the invention and an inhibitor of isozyme 3A4 ("CYP3A4"), isozyme 2C19 ("CYP2C19"), isozyme 2D6 ("CYP2D6"), isozyme 1A2 ("CYP1A2"), isozyme 2C9 ("CYP2C9"), or isozyme 2E1 ("CYP2E1"). In a preferred embodiment, the CYP inhibitor preferably inhibits CYP3A4. Any CYP inhibitor
20 that improves the pharmacokinetics of the relevant compound of the invention may be used in a method of this invention. These CYP inhibitors include, but are not limited to, ritonavir (see, for example, WO 94/14436), ketoconazole, troleandomycin, 4-methyl pyrazole, cyclosporin, clomethiazole, cimetidine, itraconazole, fluconazole, miconazole, fluvoxamine, fluoxetine, nefazodone, sertraline, indinavir, nelfinavir, amprenavir,
25 fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdine, diltiazem, erythromycin, VX-944, and VX-497. Preferred CYP inhibitors include ritonavir, ketoconazole, troleandomycin, 4-methyl pyrazole, cyclosporin, and clomethiazole.

It will be understood that the administration of the combination of the invention by means of a single patient pack, or patient packs of each formulation, containing within a
30 package insert instructing the patient to the correct use of the invention is a desirable additional feature of this invention.

According to a further aspect of the invention is a pack comprising at least a compound of the invention and a CYP inhibitor and an information insert containing directions on the use of the combination of the invention. In an alternative embodiment of

this invention, the pack further comprises one or more of additional agent as described herein. The additional agent or agents may be provided in the same pack or in separate packs.

Another aspect of this involves a packaged kit for a patient to use in the treatment of HCV infection or in the prevention of HCV infection, comprising: a single or a plurality of pharmaceutical formulation of each pharmaceutical component; a container housing the pharmaceutical formulation(s) during storage and prior to administration; and instructions for carrying out drug administration in a manner effective to treat or prevent HCV infection.

Accordingly, this invention provides kits for the simultaneous or sequential administration of a compound of the invention and a CYP inhibitor (and optionally an additional agent) or derivatives thereof are prepared in a conventional manner. Typically, such a kit will comprise, e. g. a composition of a compound of the invention and optionally the additional agent (s) in a pharmaceutically acceptable carrier (and in one or in a plurality of pharmaceutical formulations) and written instructions for the simultaneous or sequential administration.

In another embodiment, a packaged kit is provided that contains one or more dosage forms for self administration; a container means, preferably sealed, for housing the dosage forms during storage and prior to use; and instructions for a patient to carry out drug administration. The instructions will typically be written instructions on a package insert, a label, and/or on other components of the kit, and the dosage form or forms are as described herein. Each dosage form may be individually housed, as in a sheet of a metal foil- plastic laminate with each dosage form isolated from the others in individual cells or bubbles, or the dosage forms may be housed in a single container, as in a plastic bottle.

The present kits will also typically include means for packaging the individual kit components, i.e., the dosage forms, the container means, and the written instructions for use. Such packaging means may take the form of a cardboard or paper box, a plastic or foil pouch, etc.

DEFINITIONS

Listed below are definitions of various terms used to describe this invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout this specification and claims, unless otherwise limited in specific instances, either individually or as part of a larger group.

The term "aryl," as used herein, refers to a mono- or polycyclic carbocyclic ring system comprising at least one aromatic ring, including, but not limited to, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, indenyl. A polycyclic aryl is a polycyclic ring system that comprises at least one aromatic ring. Polycyclic aryls can comprise fused
5 rings, covalently attached rings or a combination thereof.

The term "heteroaryl," as used herein, refers to a mono- or polycyclic aromatic radical having one or more ring atom selected from S, O and N; and the remaining ring atoms are carbon, wherein any N or S contained within the ring may be optionally oxidized. Heteroaryl includes, but is not limited to, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl,
10 pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl. A polycyclic heteroaryl can comprise fused rings, covalently attached rings or a combination thereof.

In accordance with the invention, aromatic groups can be substituted or
15 unsubstituted.

The term "bicyclic aryl" or "bicyclic heteroaryl" refers to a ring system consisting of two rings wherein at least one ring is aromatic; and the two rings can be fused or covalently attached.

The terms "C₁-C₄ alkyl," "C₁-C₆ alkyl," "C₁-C₈ alkyl," "C₂-C₄ alkyl," or "C₃-C₆
20 alkyl," as used herein, refer to saturated, straight- or branched-chain hydrocarbon radicals containing between one and four, one and six, one and eight carbon atoms, or the like, respectively. Examples of C₁-C₈ alkyl radicals include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl, heptyl and octyl radicals.

The terms "C₂-C₈ alkenyl," "C₂-C₄ alkenyl," "C₃-C₄ alkenyl," or "C₃-C₆ alkenyl,"
25 as used herein, refer to straight- or branched-chain hydrocarbon radicals containing from two to eight, or two to four carbon atoms, or the like, having at least one carbon-carbon double bond by the removal of a single hydrogen atom. Alkenyl groups include, but are not limited to, for example, ethenyl, propenyl, butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl, and the like.

The terms "C₂-C₈ alkynyl," "C₂-C₄ alkynyl," "C₃-C₄ alkynyl," or "C₃-C₆ alkynyl,"
30 as used herein, refer to straight- or branched-chain hydrocarbon radicals containing from two to eight, or two to four carbon atoms, or the like, having at least one carbon-carbon triple bond by the removal of a single hydrogen atom. Representative alkynyl groups

include, but are not limited to, for example, ethynyl, 1-propynyl, 1-butylnyl, heptynynl, octynynl, and the like.

The term "C₃-C₈ cycloalkyl", or "C₄-C₇ cycloalkyl," as used herein, refers to a monocyclic or polycyclic saturated carbocyclic ring compound, and the carbon atoms may be optionally oxo-substituted. Examples of C₃-C₈ cycloalkyl include, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclooctyl; and examples of C₄-C₇ cycloalkyl include, but not limited to, cyclopentyl, cyclohexyl, bicyclo [2.2.1] heptyl, and the like.

The term "C₃-C₈ cycloalkenyl" or "C₅-C₇ cycloalkenyl," as used herein, refers to monocyclic or polycyclic carbocyclic ring compound having at least one carbon-carbon double bond and the carbon atoms may be optionally oxo-substituted. Examples of C₃-C₈ cycloalkenyl include, but not limited to, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, and the like; and examples of C₅-C₇ cycloalkenyl include, but not limited to, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and the like.

The term "arylalkyl," as used herein, refers to an aryl-substituted alkyl group. More preferred arylalkyl groups are aryl-C₁-C₆-alkyl groups.

The term "heteroarylalkyl," as used herein, refers to a heteroaryl-substituted alkyl group. More preferred heteroarylalkyl groups are heteroaryl-C₁-C₆-alkyl groups.

It is understood that any alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocyclic and cycloalkenyl moiety described herein can also be an aliphatic group or an alicyclic group.

An "aliphatic" group is a non-aromatic moiety comprised of any combination of carbon atoms, hydrogen atoms, halogen atoms, oxygen, nitrogen or other atoms, and optionally contains one or more units of unsaturation, e.g., double and/or triple bonds.

Examples of aliphatic groups are functional groups, such as, O, OH, NH, NH₂, C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH₂, S(O)₂NH, S(O)₂NH₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)₂NH, NHS(O)₂NH₂, C(O)NHS(O)₂, C(O)NHS(O)₂NH or C(O)NHS(O)₂NH₂, and the like, groups comprising one or more functional groups, non-aromatic hydrocarbons (optionally substituted), and groups wherein one or more carbons of a non-aromatic hydrocarbon (optionally substituted) is replaced by a functional group. Carbon atoms of an aliphatic group can be optionally oxo-substituted. An aliphatic group may be straight chained, branched, cyclic, or a combination thereof and preferably contains between about 1 and about 24 carbon atoms, more typically between about 1 and about 12 carbon atoms. In addition to aliphatic

hydrocarbon groups, as used herein, aliphatic groups expressly include, for example, alkoxyalkyls, polyalkoxyalkyls, such as polyalkylene glycols, polyamines, and polyimines, for example. Aliphatic groups may be optionally substituted. A linear aliphatic group is a non-cyclic aliphatic group. It is to be understood that when an

5 aliphatic group or a linear aliphatic group is said to “contain” or “include” or “comprise” one or more specified functional groups, the linear aliphatic group can be selected from one or more of the specified functional groups or a combination thereof, or a group wherein one or more carbons of a non-aromatic hydrocarbon (optionally substituted) is replaced by a specified functional group. In some examples, the linear aliphatic group can

10 be represented by the formula M-V-M', where M and M' are each independently absent or an alkyl, alkenyl or alkynyl, each optionally substituted, and V is a functional group. In some examples, V is selected from the group consisting of C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)N(R¹¹), OC(O)O, OC(O)N(R¹¹), S(O)₂N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)C(O)C(O)N(R¹¹), N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹), C(O)N(R¹¹)S(O)₂ or

15 C(O)N(R¹¹)S(O)₂N(R¹¹); wherein R¹¹ is as previously defined. In another aspect of the invention, an exemplary linear aliphatic group is an alkyl, alkenyl or alkynyl, each optionally substituted, which is interrupted or terminated by a functional group such as described herein.

The term “alicyclic,” as used herein, denotes a monovalent group derived from a

20 monocyclic or bicyclic saturated carbocyclic ring compound by the removal of a single hydrogen atom, and the carbon atoms may be optionally oxo-substituted. Examples include, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicyclo [2.2.1] heptyl, and bicyclo [2.2.2] octyl. Such alicyclic groups may be further substituted.

The terms “heterocyclic” or “heterocycloalkyl” can be used interchangeably and

25 referred to a non-aromatic ring or a bi- or tri-cyclic group fused system, where (i) each ring system contains at least one heteroatom independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen, (ii) each ring system can be saturated or unsaturated (iii) the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, (iv) the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, (v) any of the above rings may be fused to an aromatic ring, and

30 (vi) the remaining ring atoms are carbon atoms which may be optionally oxo-substituted. Representative heterocycloalkyl groups include, but are not limited to, 1,3-dioxolane, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, quinoxalinyl, pyridazinonyl, and tetrahydrofuryl. Such heterocyclic groups may be further

substituted. Heteroaryl or heterocyclic groups can be C-attached or N-attached (where possible).

It is understood that any alkyl, alkenyl, alkynyl, alicyclic, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclic, aliphatic moiety or the like, described herein can also be a
 5 divalent or multivalent group when used as a linkage to connect two or more groups or substituents, which can be at the same or different atom(s).

The term "substituted" refers to substitution by independent replacement of one, two, or three or more of the hydrogen atoms with substituents including, but not limited to, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, protected hydroxy, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, protected amino, oxo,
 10 thioxo, -NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NH-C₂-C₈-alkenyl, -NH-C₂-C₈-alkynyl, -NH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heterocycloalkyl, -dialkylamino, -diarylamino, -diheteroarylamino, -O-C₁-C₁₂-alkyl, -O-C₂-C₈-alkenyl, -O-C₂-C₈-alkynyl, -O-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heterocycloalkyl, -C(O)-C₁-C₁₂-alkyl, -C(O)-C₂-C₈-alkenyl, -C(O)-C₂-C₈-alkynyl, -C(O)-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-heteroaryl, -
 15 C(O)-heterocycloalkyl, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-alkyl, -CONH-C₂-C₈-alkenyl, -CONH-C₂-C₈-alkynyl, -CONH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -CONH-aryl, -CONH-heteroaryl, -CONH-heterocycloalkyl, -OCO₂-C₁-C₁₂-alkyl, -OCO₂-C₂-C₈-alkenyl, -OCO₂-C₂-C₈-alkynyl, -OCO₂-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -OCO₂-aryl, -OCO₂-heteroaryl, -OCO₂-heterocycloalkyl, -CO₂-C₁-C₁₂ alkyl, -CO₂-C₂-C₈ alkenyl, -CO₂-C₂-C₈ alkynyl, CO₂-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -CO₂-
 20 aryl, CO₂-heteroaryl, CO₂-heterocycloalkyl, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-alkyl, -OCONH-C₂-C₈-alkenyl, -OCONH-C₂-C₈-alkynyl, -OCONH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -OCONH-aryl, -OCONH-heteroaryl, -OCONH-heterocycloalkyl, -NHC(O)H, -NHC(O)-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(O)-C₂-C₈-alkenyl, -NHC(O)-C₂-C₈-alkynyl, -NHC(O)-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NHC(O)-aryl, -NHC(O)-heteroaryl, -NHC(O)-heterocycloalkyl, -NHCO₂-C₁-C₁₂-alkyl, -NHCO₂-
 25 C₂-C₈-alkenyl, -NHCO₂-C₂-C₈-alkynyl, -NHCO₂-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NHCO₂-aryl, -NHCO₂-heteroaryl, -NHCO₂-heterocycloalkyl, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(O)NH-C₂-C₈-alkenyl, -NHC(O)NH-C₂-C₈-alkynyl, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NHC(O)NH-aryl, -NHC(O)NH-heteroaryl, -NHC(O)NH-heterocycloalkyl, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(S)NH-C₂-C₈-alkenyl, -NHC(S)NH-C₂-C₈-alkynyl, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NHC(S)NH-aryl, -NHC(S)NH-heteroaryl, -
 30 NHC(S)NH-heterocycloalkyl, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-alkenyl, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-alkynyl, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NHC(NH)NH-aryl, -NHC(NH)NH-heteroaryl, -NHC(NH)NH-heterocycloalkyl, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(NH)-C₂-C₈-alkenyl, -NHC(NH)-C₂-C₈-

alkynyl, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NHC(NH)-aryl, -NHC(NH)-heteroaryl, -NHC(NH)-heterocycloalkyl, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -C(NH)NH-C₂-C₈-alkenyl, -C(NH)NH-C₂-C₈-alkynyl, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -C(NH)NH-aryl, -C(NH)NH-heteroaryl, -C(NH)NH-heterocycloalkyl, -S(O)-C₁-C₁₂-alkyl, -S(O)-C₂-C₈-alkenyl, -S(O)-C₂-C₈-alkynyl, -S(O)-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -S(O)-aryl, -S(O)-heteroaryl, -S(O)-heterocycloalkyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-alkyl, -SO₂NH-C₂-C₈-alkenyl, -SO₂NH-C₂-C₈-alkynyl, -SO₂NH-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -SO₂NH-aryl, -SO₂NH-heteroaryl, -SO₂NH-heterocycloalkyl, -NHSO₂-C₁-C₁₂-alkyl, -NHSO₂-C₂-C₈-alkenyl, -NHSO₂-C₂-C₈-alkynyl, -NHSO₂-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -NHSO₂-aryl, -NHSO₂-heteroaryl, -NHSO₂-heterocycloalkyl, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -aryl, -arylalkyl, -heteroaryl, -heteroarylalkyl, -heterocycloalkyl, -C₃-C₁₂-cycloalkyl, polyalkoxyalkyl, polyalkoxy, -methoxymethoxy, -methoxyethoxy, -SH, -S-C₁-C₁₂-alkyl, -S-C₂-C₈-alkenyl, -S-C₂-C₈-alkynyl, -S-C₃-C₁₂-cycloalkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heterocycloalkyl, or methylthio-methyl. It is understood that the aryls, heteroaryls, alkyls, and the like can be further substituted.

The term "halogen," as used herein, refers to an atom selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "hydrogen" includes hydrogen and deuterium. In addition, the recitation of an atom includes other isotopes of that atom so long as the resulting compound is pharmaceutically acceptable.

As described above, -L¹-L²-L³- taken together is a linker group of preferably from 6 to 16, 8 to 12, 8 to 16 or 6 to 14 bond lengths. The preferred 6 to 16, 8 to 12, 8 to 16 or 6 to 14 bond lengths is inclusive of the bonds between the linker and Y and between the linker and the carbon of the 6-membered or 5-membered ring of W (to which carbon, the linker is attached). It is to be understood that when the linker includes a cyclic group, the preferred 6 to 16, 8 to 12, 8 to 16 or 6 to 14 bond length is the shortest possible distance, as measured in bond lengths, between Y and the carbon of the 6-membered or 5-membered ring of group W.

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

The term "activated hydroxyl," as used herein, refers to a hydroxy group activated with a hydroxyl activating group, as defined above, including mesylate, tosylate, triflate, p-nitrobenzoate, phosphonate groups, for example.

The term "hydroxy protecting group," as used herein, refers to a labile chemical moiety which is known in the art to protect a hydroxyl group against undesired reactions during synthetic procedures. After said synthetic procedure(s) the hydroxy protecting group as described herein may be selectively removed. Hydroxy protecting groups as known in the art are described generally in T.H. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999).

Examples of hydroxyl protecting groups include benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, tert-butoxy-carbonyl, isopropoxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, acetyl, formyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, methoxyacetyl, phenoxyacetyl, benzoyl, methyl, t-butyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-trimethylsilyl ethyl, allyl, benzyl, triphenyl-methyl (trityl), methoxymethyl, methylthiomethyl, benzyloxymethyl, 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl, methanesulfonyl, trimethylsilyl, triisopropylsilyl, and the like.

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

The term "hydroxy prodrug group," as used herein, refers to a promoiety group which is known in the art to change the physicochemical, and hence the biological properties of a parent drug in a transient manner by covering or masking the hydroxy group. After said synthetic procedure(s), the hydroxy prodrug group as described herein must be capable of reverting back to hydroxy group in vivo. Hydroxy prodrug groups as known in the art are described generally in Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992).

The term "amino protecting group," as used herein, refers to a labile chemical moiety which is known in the art to protect an amino group against undesired reactions during synthetic procedures. After said synthetic procedure(s) the amino protecting group as described herein may be selectively removed. Amino protecting groups as known in the art are described generally in T.H. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Examples of

amino protecting groups include, but are not limited to, methoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, 9-fluorenyl-methoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like.

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

5 The term "leaving group" means a functional group or atom which can be displaced by another functional group or atom in a substitution reaction, such as a nucleophilic substitution reaction. By way of example, representative leaving groups include chloro, bromo and iodo groups; sulfonic ester groups, such as mesylate, tosylate, brosylate, nosylate and the like; and acyloxy groups, such as acetoxy, trifluoroacetoxy and
10 the like.

 The term "aprotic solvent," as used herein, refers to a solvent that is relatively inert to proton activity, i.e., not acting as a proton-donor. Examples include, but are not limited to, hydrocarbons, such as hexane and toluene, for example, halogenated hydrocarbons, such as, for example, methylene chloride, ethylene chloride, chloroform, and the like,
15 heterocyclic compounds, such as, for example, tetrahydrofuran and N-methylpyrrolidinone, and ethers such as diethyl ether, bis-methoxymethyl ether. Such compounds are well known to those skilled in the art, and it will be obvious to those skilled in the art that individual solvents or mixtures thereof may be preferred for specific compounds and reaction conditions, depending upon such factors as the solubility of
20 reagents, reactivity of reagents and preferred temperature ranges, for example. Further discussions of aprotic solvents may be found in organic chemistry textbooks or in specialized monographs, for example: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

25 The term "protic solvent," as used herein, refers to a solvent that tends to provide protons, such as an alcohol, for example, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, and the like. Such solvents are well known to those skilled in the art, and it will be obvious to those skilled in the art that individual solvents or mixtures thereof may be preferred for specific compounds and reaction conditions, depending upon such
30 factors as the solubility of reagents, reactivity of reagents and preferred temperature ranges, for example. Further discussions of protogenic solvents may be found in organic chemistry textbooks or in specialized monographs, for example: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

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

The synthesized compounds can be separated from a reaction mixture and further purified by a method such as column chromatography, high pressure liquid chromatography, or recrystallization. As can be appreciated by the skilled artisan, further methods of synthesizing the compounds of the Formula herein will be evident to those of ordinary skill in the art. Additionally, the various synthetic steps may be performed in an alternate sequence or order to give the desired compounds. Synthetic chemistry transformations and protecting group methodologies (protection and deprotection) useful in synthesizing the compounds described herein are known in the art and include, for example, those such as described in R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), and subsequent editions thereof.

The term "subject," as used herein, refers to an animal. Preferably, the animal is a mammal. More preferably, the mammal is a human. A subject also refers to, for example, dogs, cats, horses, cows, pigs, guinea pigs, fish, birds and the like.

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

The compounds described herein contain one or more asymmetric centers and thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (R)- or (S)-, or as (D)- or (L)- for amino acids. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optical isomers may be prepared from their respective optically active precursors by the procedures described above, or by resolving the racemic

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

Certain compounds of the present invention may also exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The present invention includes each conformational isomer of these compounds and mixtures thereof.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt," refers to those salts which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. For example, S. M. Berge, *et al.* describes pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). The salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds of the invention, or separately by reacting the free base function with a suitable organic acid. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, nontoxic acid addition salts are salts of an amino group formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid and perchloric acid or with organic acids such as acetic acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid or malonic acid or by using other methods used in the art such as ion exchange. Other pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzenesulfonate, benzoate, bisulfate, borate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, citrate, cyclopentane-propionate, digluconate,

dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptonate, glycerophosphate, gluconate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydroiodide, 2-hydroxy-ethanesulfonate, lactobionate, lactate, laurate, lauryl sulfate, malate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, stearate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, *p*-toluenesulfonate, undecanoate, valerate salts, and the like. Representative alkali or alkaline earth metal salts include sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like. Further pharmaceutically acceptable salts include, when appropriate, nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations formed using counterions such as halide, hydroxide, carboxylate, sulfate, phosphate, nitrate, alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, sulfonate and aryl sulfonate.

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

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

Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology,” John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

The present invention also relates to solvates of the compounds of Formula (I), for example hydrates.

5 This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing, and methods of treating viral infections through administering, pharmaceutically acceptable prodrugs of compounds of the invention. For example, compounds of the invention having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two
10 or more (e.g., two, three or four) amino acid residues is covalently joined through an amide or ester bond to a free amino, hydroxy or carboxylic acid group of compounds of the invention. The amino acid residues include but are not limited to the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also includes 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-
15 alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Additional types of prodrugs are also encompassed. For instance, free carboxyl groups can be derivatized as amides or alkyl esters. Free hydroxy groups may be derivatized using groups including but not limited to hemisuccinates, phosphate esters, dimethylaminoacetates, and phosphoryloxymethyloxycarbonyls, as outlined in
20 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Carbamate prodrugs of hydroxy and amino groups are also included, as are carbonate prodrugs, sulfonate esters and sulfate esters of hydroxy groups. Derivatization of hydroxy groups as (acyloxy)methyl and (acyloxy)ethyl ethers wherein the acyl group may be an alkyl ester, optionally substituted with groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities,
25 or where the acyl group is an amino acid ester as described above, are also encompassed. Prodrugs of this type are described in *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Free amines can also be derivatized as amides, sulfonamides or phosphonamides. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities.

30 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

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

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier or excipient" means a non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers are sugars such as lactose, glucose and sucrose; starches such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; excipients such as cocoa butter and suppository waxes; oils such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; glycols such as propylene glycol; esters such as ethyl oleate and ethyl laurate; agar; buffering agents such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol, and phosphate buffer solutions, as well as other non-toxic compatible lubricants such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of the formulator.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir, preferably by oral administration or administration by injection. The pharmaceutical compositions of this invention may contain any conventional non-toxic pharmaceutically-acceptable carriers, adjuvants or vehicles. In some cases, the pH of the formulation may be adjusted with pharmaceutically acceptable acids, bases or buffers to enhance the stability of the formulated compound or its delivery form. The term parenteral as used herein includes subcutaneous, intracutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intraarterial, intrasynovial, intrasternal, intrathecal, intralesional and intracranial injection or infusion techniques.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants

such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

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

The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium prior to use.

In order to prolong the effect of a drug, it is often desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This may be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution, which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle. Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the drug in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending upon the ratio of drug to polymer and the nature of the particular polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions that are compatible with body tissues.

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

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or: a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, b) binders such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, e) solution retarding agents such as paraffin, f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds, g) wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, h) absorbents such as kaolin and bentonite clay, and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

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

The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes.

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

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

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

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

10 For pulmonary delivery, a therapeutic composition of the invention is formulated and administered to the patient in solid or liquid particulate form by direct administration e.g., inhalation into the respiratory system. Solid or liquid particulate forms of the active compound prepared for practicing the present invention include particles of respirable size: that is, particles of a size sufficiently small to pass through the mouth and larynx
15 upon inhalation and into the bronchi and alveoli of the lungs. Delivery of aerosolized therapeutics, particularly aerosolized antibiotics, is known in the art (see, for example U.S. Pat. No. 5,767,068 to VanDevanter *et al.*, U.S. Pat. No. 5,508,269 to Smith *et al.*, and WO 98/43650 by Montgomery, all of which are incorporated herein by reference). A discussion of pulmonary delivery of antibiotics is also found in U.S. Pat. No. 6,014,969,
20 incorporated herein by reference.

ANTIVIRAL ACTIVITY

An inhibitory amount or dose of the compounds of the present invention may range from about 0.01 mg/Kg to about 500 mg/Kg, alternatively from about 1 to about 50 mg/Kg. Inhibitory amounts or doses will also vary depending on route of administration,
25 as well as the possibility of co-usage with other agents.

According to the methods of treatment of the present invention, viral infections, conditions are treated or prevented in a patient such as a human or another animal by administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of the invention, in such amounts and for such time as is necessary to achieve the desired result.

30 By a "therapeutically effective amount" of a compound of the invention is meant an amount of the compound which confers a therapeutic effect on the treated subject, at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment. The therapeutic effect may be objective (i.e., measurable by some test or marker) or subjective (i.e., subject gives

an indication of or feels an effect). An effective amount of the compound described above may range from about 0.1 mg/Kg to about 500 mg/Kg, preferably from about 1 to about 50 mg/Kg. Effective doses will also vary depending on route of administration, as well as the possibility of co-usage with other agents. It will be understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions of the present invention will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific therapeutically effective dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; the activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or contemporaneously with the specific compound employed; and like factors well known in the medical arts.

The total daily dose of the compounds of this invention administered to a human or other animal in single or in divided doses can be in amounts, for example, from 0.01 to 50 mg/kg body weight or more usually from 0.1 to 25 mg/kg body weight. Single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. In general, treatment regimens according to the present invention comprise administration to a patient in need of such treatment from about 10 mg to about 1000 mg of the compound(s) of this invention per day in single or multiple doses.

The compounds of the present invention described herein can, for example, be administered by injection, intravenously, intraarterially, subdermally, intraperitoneally, intramuscularly, or subcutaneously; or orally, buccally, nasally, transmucosally, topically, in an ophthalmic preparation, or by inhalation, with a dosage ranging from about 0.1 to about 500 mg/kg of body weight, alternatively dosages between 1 mg and 1000 mg/dose, every 4 to 120 hours, or according to the requirements of the particular drug. The methods herein contemplate administration of an effective amount of compound or compound composition to achieve the desired or stated effect. Typically, the pharmaceutical compositions of this invention will be administered from about 1 to about 6 times per day or alternatively, as a continuous infusion. Such administration can be used as a chronic or acute therapy. The amount of active ingredient that may be combined with pharmaceutically excipients or carriers to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. A typical preparation will

contain from about 5% to about 95% active compound (w/w). Alternatively, such preparations may contain from about 20% to about 80% active compound.

Lower or higher doses than those recited above may be required. Specific dosage and treatment regimens for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health status, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity and course of the disease, condition or symptoms, the patient's disposition to the disease, condition or symptoms, and the judgment of the treating physician.

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

When the compositions of this invention comprise a combination of a compound of the Formula described herein and one or more additional therapeutic or prophylactic agents, both the compound and the additional agent should be present at dosage levels of between about 1 to 100%, and more preferably between about 5 to 95% of the dosage normally administered in a monotherapy regimen. The additional agents may be administered separately, as part of a multiple dose regimen, from the compounds of this invention. Alternatively, those agents may be part of a single dosage form, mixed together with the compounds of this invention in a single composition.

The said "additional therapeutic or prophylactic agents" includes but not limited to, immune therapies (eg. interferon), therapeutic vaccines, antifibrotic agents, anti-inflammatory agents such as corticosteroids or NSAIDs, bronchodilators such as beta-2 adrenergic agonists and xanthines (e.g. theophylline), mucolytic agents, anti-muscarinics, anti-leukotrienes, inhibitors of cell adhesion (e.g. ICAM antagonists), anti-oxidants (eg N-acetylcysteine), cytokine agonists, cytokine antagonists, lung surfactants and/or antimicrobial and anti-viral agents (eg ribavirin and amantidine). The compositions according to the invention may also be used in combination with gene replacement therapy.

COMBINATION AND ALTERNATION THERAPY FOR HCV

It has been recognized that drug-resistant variants of HCV can emerge after prolonged treatment with an antiviral agent. Drug resistance most typically occurs by mutation of a gene that encodes for a protein such as an enzyme used in viral replication, and most typically in the case of HCV, RNA polymerase, protease, or helicase.

Recently, it has been demonstrated that the efficacy of a drug against a viral infection, such as HIV, can be prolonged, augmented, or restored by administering the drug in combination or alternation with a second, and perhaps third, antiviral compound that induces a different mutation from that caused by the principal drug. Alternatively, the pharmacokinetics, biodistribution, or other parameter of the drug can be altered by such combination or alternation therapy. In general, combination therapy is typically preferred over alternation therapy because it induces multiple simultaneous stresses on the virus.

A compound of the present invention can also be administered in combination or alternation with antiviral agent. Exemplary antiviral agents include ribavirin, interferon, interleukin or a stabilized prodrug of any of them. More broadly described, the compound can be administered in combination or alternation with any of the anti-HCV drugs listed in Table 13 below.

Table 13: Table of anti-Hepatitis C Compounds in Current Clinical Development		
Drug name	Drug category	Pharmaceutical Company
PEGASYS pegylated interferon alfa-2a	Long acting interferon	Roche
INFERGEN interferon alfacon-1	Long acting interferon	InterMune
OMNIFERON natural interferon	Long acting interferon	Viragen
ALBUFERON	Long acting interferon	Human Genome Sciences
REBIF interferon beta-1a	Interferon	Ares-Serono
Omega Interferon	Interferon	BioMedicine
Oral Interferon alpha	Oral Interferon	Amarillo Biosciences
Interferon gamma-lb	Anti-fibrotic	InterMune
IP-501	Anti-fibrotic	InterMune
Merimebodib VX-497	IMPDH inhibitor (inosine monophosphate dehydrogenase)	Vertex
AMANTADINE (Symmetrel)	Broad Antiviral Agent	Endo Labs Solvay
IDN-6556	Apoptosis regulation	Idun Pharma.
XTL-002	Monoclonal Antibody	XTL
HCV/MF59	Vaccine	Chiron
CIVACIR	Polyclonal Antibody Therapeutic vaccine	NABI Innogenetics

VIRAMIDINE	Nucleoside Analogue	ICN
ZADAXIN (thymosin alfa-1)	Immunomodulator	Sci Clone
CEPLENE (histamine)	Immunomodulator	Maxim
VX 950/LY 570310	Protease inhibitor	Vertex/Eli Lilly
ISIS 14803	Antisense	Isis Pharmaceutical/Elan
IDN-6556	Caspase inhibitor	Idun Pharmaceuticals
JTK 003	Polymerase Inhibitor	AKROS Pharma
Tarvacin	Anti-Phospholipid Therapy	Peregrine
HCV-796	Polymerase Inhibitor	ViroPharma/Wyeth
CH-6	Protease inhibitor	Schering
ANA971	Isatoribine	ANADYS
ANA245	Isatoribine	ANADYS
CPG 10101 (Actilon)	Immunomodulator	Coley
Rituximab (Rituxam)	Anti-CD20 Monoclonal Antibody	Genetech/IDEC
NM283 (Valopicitabine)	Polymerase Inhibitor	Idenix Pharmaceuticals
HepX TM -C	Monoclonal Antibody	XTL
IC41	Therapeutic Vaccine	Intercell
Medusa Interferon	Longer acting interferon	Flamel Technology
E-1	Therapeutic Vaccine	Innogenetics
Multiferon	Long Acting Interferon	Viragen
BILN 2061	Protease inhibitor	Boehringer-Ingelheim
TMC435350	Protease inhibitor	Tibotec/Medivir
Telaprevir (VX-950)	Protease inhibitor	Vertex
Boceprevir (SCH 503034)	Protease inhibitor	Schering-Plough
ACH-1625	Protease inhibitor	Achillion
ABT-450	Protease inhibitor	Abbott/Enanta
BI-201335	Protease inhibitor	Boehringer-Ingelheim
PHX-1766	Protease inhibitor	Phenomix
VX-500	Protease inhibitor	Vertex
MK-7009	protease inhibitor	Merck
R7227 (ITMN-191)	protease inhibitor	InterMune
Narlaprevir (SCH 900518)	Protease inhibitor	Schering/Merck
Alinia (nitazoxanide)	To be determined	Romark
ABT-072	Polymerase Inhibitor	Abbott
ABT-333	Polymerase Inhibitor	Abbott
Filibuvir (PF-00868554)	Polymerase Inhibitor	Pfizer
VCH-916	Polymerase Inhibitor	Vertex
R7128 (PSI6130)	Polymerase Inhibitor	Roche/Pharmasset
IDX184	Polymerase Inhibitor	Idenix
INX-189	Polymerase Inhibitor	Inhibitex
PSI-7977	Polymerase Inhibitor	Pharmasset
PSI-938	Polymerase Inhibitor	Pharmasset
R1626	Polymerase inhibitor	Roche
MK-3281	Polymerase inhibitor	Merck
PSI-7851	Polymerase inhibitor	Pharmasset
ANA598	Polymerase inhibitor	Anadys Pharmaceuticals
BI-207127	Polymerase inhibitor	Boehringer-Ingelheim
GS-9190	Polymerase inhibitor	Gilead
VCH-759	Polymerase Inhibitor	Vertex
Clemizole	NS4B inhibitor	Eiger Biopharmaceuticals
A-832	NS5A inhibitor	ArrowTherapeutics
BMS-790052	NS5A inhibitor	Bristol-Myers-Squibb
BMS-824393	NS5A inhibitor	Bristol-Myers-Squibb
GS-5885	NS5A inhibitor	Gilead
ITX5061	Entry inhibitor	iTherx
GS-9450	Caspase inhibitor	Gilead
ANA773	TLR agonist	Anadys

CYT107	immunomodulator	Cytheris
SPC3649 (LNA-antimiR TM -122)	microRNA	Santaris Pharma
Debio 025	Cyclophilin inhibitor	Debiopharm
SCY-635	Cyclophilin inhibitor	Scynexis

Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein are accorded the meaning commonly known to one of ordinary skill in the art. All publications, patents, published patent applications, and other references mentioned herein are hereby incorporated by reference in their entirety.

ABBREVIATIONS

Abbreviations which may be used in the descriptions of the scheme and the examples that follow are: Ac for acetyl; AcOH for acetic acid; AIBN for azobisisobutyronitrile; BINAP for 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl; Boc₂O for di-*tert*-butyl-dicarbonate; Boc for *t*-butoxycarbonyl; Bpoc for 1-methyl-1-(4-biphenyl)ethyl carbonyl; BtOH for 1-hydroxy-benzotriazole; Bz for benzoyl; Bn for benzyl; BocNHOH for *tert*-butyl N-hydroxycarbamate; *t*-BuOK for potassium *tert*-butoxide; Bu₃SnH for tributyltin hydride; BOP for (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium Hexafluorophosphate; Brine for sodium chloride solution in water; Cbz for carbobenzyloxy; CDI for carbonyldiimidazole; CH₂Cl₂ for dichloromethane; CH₃ for methyl; CH₃CN for acetonitrile; Cs₂CO₃ for cesium carbonate; CuCl for copper (I) chloride; CuI for copper (I) iodide; dba for dibenzylidene acetone; dppb for diphenylphosphino butane; DBU for 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DCC for N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; DEAD for diethylazodicarboxylate; DIAD for diisopropyl azodicarboxylate; DIBAL-H for diisobutylaluminium hydride; DIPEA or (i-Pr)₂EtN for N,N-diisopropylethyl amine; Dess-Martin periodinane for 1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one; DMAP for 4-dimethylaminopyridine; DME for 1,2-dimethoxy-ethane; DMF for N,N-dimethylformamide; DMSO for dimethyl sulfoxide; DMT for di(*p*-methoxyphenyl)phenylmethyl or dimethoxytrityl; DPPA for diphenylphosphoryl azide; EDC for N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide; EDC HCl for N-(3-dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride; EtOAc for ethyl acetate; EtOH for ethanol; Et₂O for diethyl ether; Fmoc for 9-fluorenylmethoxycarbonyl; Grubbs-1 catalyst for benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium; HATU for O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate; HCl for hydrogen chloride; HOBT for 1-hydroxybenzotriazole; K₂CO₃ for potassium carbonate; *n*-

BuLi for *n*-butyl lithium; *i*-BuLi for *i*-butyl lithium; *t*-BuLi for *t*-butyl lithium; PhLi for phenyl lithium; LDA for lithium diisopropylamide; LiTMP for lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidinate; MeOH for methanol; Mg for magnesium; MOM for methoxymethyl; Ms for mesyl or -SO₂-CH₃; Ms₂O for methanesulfonic anhydride or mesyl-anhydride; NaBH₄ for sodium borohydride; NaBH₃CN for sodium cyanoborohydride; NaN(TMS)₂ for sodium bis(trimethylsilyl)amide; NaCl for sodium chloride; NaH for sodium hydride; NaHCO₃ for sodium bicarbonate or sodium hydrogen carbonate; Na₂CO₃ sodium carbonate; NaOH for sodium hydroxide; Na₂SO₄ for sodium sulfate; NaHSO₃ for sodium bisulfite or sodium hydrogen sulfite; Na₂S₂O₃ for sodium thiosulfate; NH₂NH₂ for hydrazine; NH₄HCO₃ for ammonium bicarbonate; NH₄Cl for ammonium chloride; NMMO for N-methylmorpholine N-oxide; NaIO₄ for sodium periodate; Ni for nickel; OH for hydroxyl; OsO₄ for osmium tetroxide; Pd for palladium; Ph for phenyl; PMB for p-methoxybenzyl; POPd for dihydrogen dichlorobis(di-*tert*-butylphosphinito-κP)palladate(II); Pd₂(dba)₃ for tris(dibenzylidene-acetone) dipalladium (0); Pd(PPh₃)₄ for tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0); PdCl₂(PPh₃)₂ for trans-dichlorobis(triphenyl-phosphine)palladium (II); Pt for platinum; Rh for rhodium; rt for room temperature; Ru for ruthenium; SEM for (trimethylsilyl)ethoxymethyl; TBAF for tetrabutylammonium fluoride; TBS for *tert*-butyl dimethylsilyl; TEA or Et₃N for triethylamine; Teoc for 2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl; TFA for trifluoroacetic acid; THF for tetrahydrofuran; TMEDA for N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine; TPP or PPh₃ for triphenyl-phosphine; Troc for 2,2,2-trichloroethyl carbonyl; Ts for tosyl or -SO₂-C₆H₄CH₃; Ts₂O for tolylsulfonic anhydride or tosyl-anhydride; TsOH for p-tolylsulfonic acid; TMS for trimethylsilyl; TMSCl for trimethylsilyl chloride; or Zhan-1b catalyst for 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene[2-(iso-propoxy)-5-(N,N-dimethylaminosulfonyl)phenyl]methylene ruthenium(II) dichloride.

SYNTHETIC METHODS

The compounds and processes of the present invention will be better understood in connection with the following synthetic schemes that illustrate the methods by which the compounds of the invention may be prepared. Starting materials can be obtained from commercial sources or prepared by well-established literature methods known to those of ordinary skill in the art. It will be readily apparent to one of ordinary skill in the art that the compounds defined above can be synthesized by substitution of the appropriate reactants and agents in the syntheses shown below. It will also be readily apparent to one

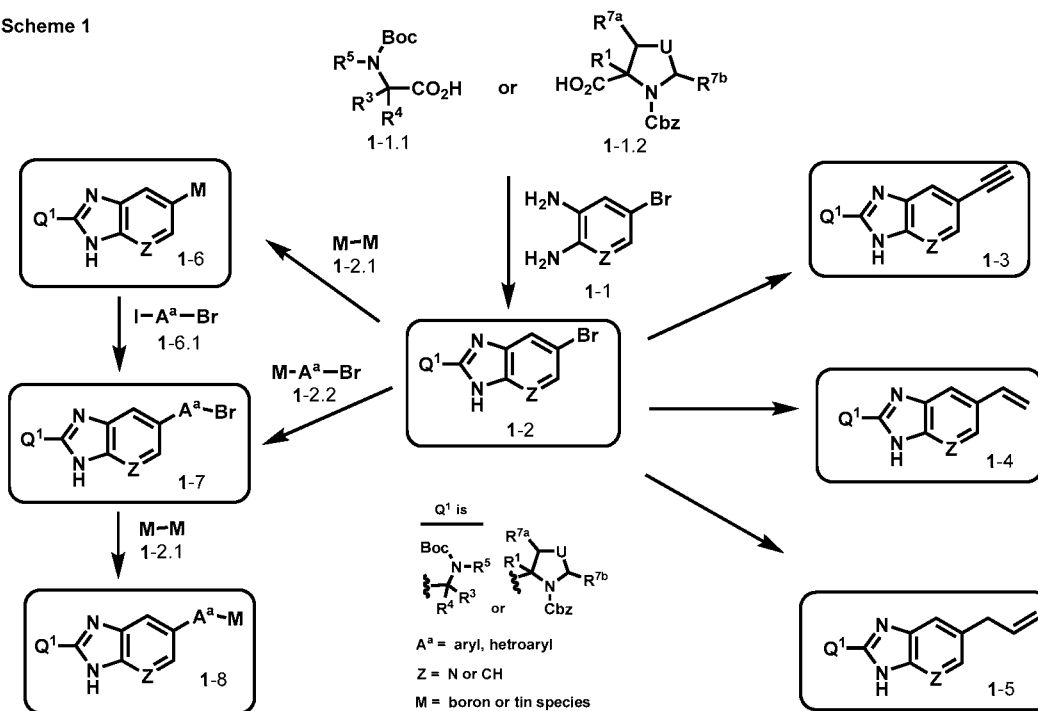
skilled in the art that the selective protection and deprotection steps, as well as the order of the steps themselves, can be carried out in varying order, depending on the nature of the variables to successfully complete the syntheses below. The variables are as defined above unless otherwise noted below.

- 5 The compounds of the present invention may be prepared via several different synthetic routes from a variety of 5/6-membered ring fused heteroaryl, 5-membered ring heteroaryl, and related intermediates. An exemplary method is shown in Schemes 1, 2, 3, and 4. A retro-synthesis of those title compounds include direct formation of a suitable heterocycle (5/6-membered ring fused heteroaryl or 5-membered ring heteroaryl)
- 10 optionally with a suitable macrocyclic linkage, followed by attachment of a suitable capping group (such as $\tilde{C}(O)R^6$), plus some functional group manipulations in between and/or after. Various 5/6-membered ring fused heteroaryl or 5-membered ring heteroaryl intermediates are known to those skilled in the art, for example see the encyclopedic
- 15 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" 1984; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" 1996; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry III" 2008.

A general synthesis and further elaboration of some 6-membered ring fused with imidazole related intermediates are summarized in Scheme 1, in which Z is N or CH.

- 20 The synthesis starts from the construction of an optionally substituted imidazopyridine or benzimidazole 1-2, which may be obtained by condensation of an amino acid or its derivatives 1-1.1 or 1-1.2 with 2,3-diaminopyridine or 1,2-diaminobenzene 1-1 under the conditions to those skilled in the art. The imidazole ring closure may be realized either in one pot by heat, optionally in the presence of an acid and/or with a dehydration reagent such as polyphosphoric acid; or in two steps: 1) amide
- 25 formation between diamine 1-1 and amino acid 1-1.1 or 1-1.2 in the presence of a condensation reagent such as EDC·HCl, DCC or the like; or through mixed anhydride approach by reacting acid 1-1.1 or 1-1.2 with a chloroformate such as methyl chloroformate, isobutyl chloroformate, or the like, in the presence of a base such as TEA, DIPEA, DMAP, N-methylmorpholine, or the like, followed by treating the mixed
- 30 anhydride with diamine 1-1; and 2) the heterocyclic ring closure in the presence of an acid such as acetic acid, sulfuric acid or the like or a dehydration reagent such as HATU or the like, optionally with heat. Other imidazopyridines or benzimidazoles with more substitution may be prepared similarly using the procedures described hereinwith.

Scheme 1

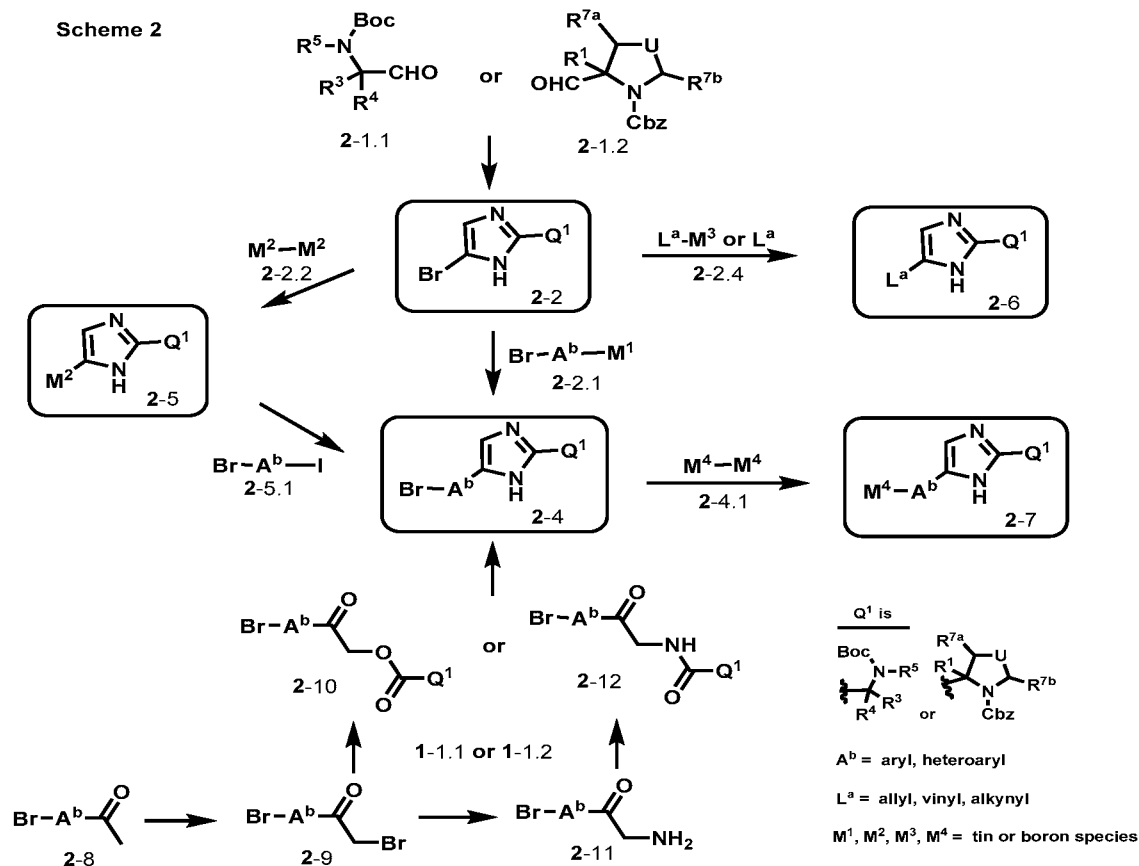


The imidazopyridine or benzimidazole **1-2** may be subjected to Suzuki, Stille or related coupling conditions known to those skilled in the art (see reviews: A. Suzuki, *Pure Applied Chem.*, 1991, 63, 419; A. Suzuki, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 2002, 1, 249; A. Anastasia, et al, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 2002, 1, 311; F. Bellina, et al, *Synthesis*, 2004, 2419; M. G. Organ, et al, *Synthesis* 2008, 2776; A. T. Lindhardt, et al, *Chem. - A European J.*, 2008, 14, 8756; E. A. B. Kantchev, et al, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 2768; V. Farina, et al, *Advances in Metal-Organic Chem.*, 1996, 5:1) with different coupling partners to provide a variety of key intermediates. For example, Sonogashira coupling between bromide **1-2** and trimethylsilylacetylene can generate alkyne **1-3** after removal of TMS by K_2CO_3 in MeOH. Alternatively, bromide **1-2** may be coupled with tributylvinylstanne through Stille reaction conditions known to those skilled in the art to provide alkene **1-4**. Analogously, a key allyl intermediate **1-5** may be prepared by Stille reaction from bromide **1-2** with an allylstanne such as allyltributylstanne.

Alternatively, bromide **1-2** may be converted to key intermediate **1-7** by selectively reacting with metallic reagent **1-2.2** under the Suzuki or Stille conditions which are known to those skilled in the art. Yet alternatively, intermediate **1-7** may be prepared by treating bromide **1-2** with dimetallic agent **1-2.1** to afford organometallic **1-6**, followed by coupling with bromoiodoaryl compound **1-6.1**, both may be under the previously described Suzuki or Stille reaction conditions. The bromide **1-7** may be further converted to

organometallic 1-8 with dimetallic agent 1-2.1 using the conditions described above to prepare 1-6.

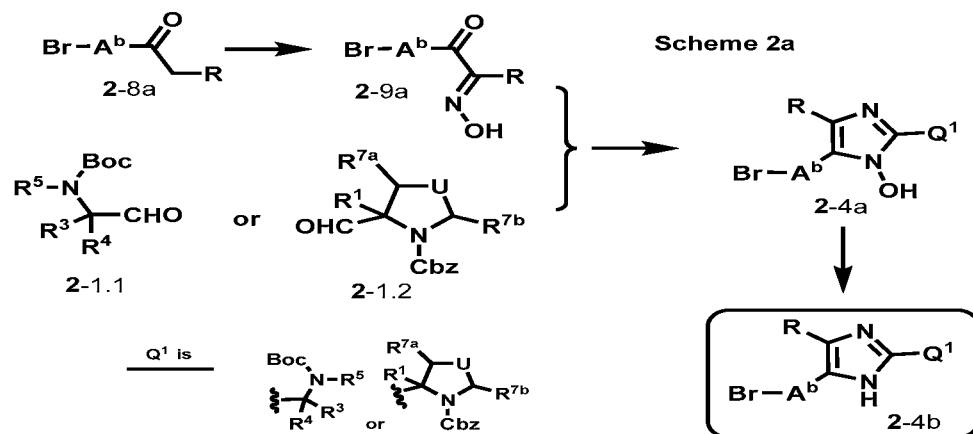
It should be noted that optionally the NH group of all the imidazopyridine or benzimidazole related intermediates listed above may be protected with an amino protecting group, such as SEM (i.e. SEM-Cl, NaH), Boc, Cbz, Teoc, Troc, or the like.



A typical synthesis of imidazole related intermediates are analogous to that of the imidazopyridine or benzimidazole intermediates. As shown in Scheme 2, bromo-imidazole 2-2 can be synthesized by condensation of amino acid derived aldehyde 2-1.1 or 2-1.2 and glyoxal in the presence of methanolic ammonia; followed by bromination of the imidazole ring under the conditions which are known to those skilled in the art. The bromination of the imidazole ring may be realized either in one pot by NBS, bromine, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadienone, or the like; or in two steps: 1) dibromide formation in the presence of excess bromination reagent such as NBS, bromine, 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadienone, or the like, optionally with heat; and 2) reduction of the dibromide to monobromide in the presence of a reducing reagent such as NaHSO₃, Na₂S₂O₃, Na₂SO₃, or the like. Bromide 2-2 then may be served as a common intermediate further elaborable to many other imidazole derivatives using the chemistry discussed in

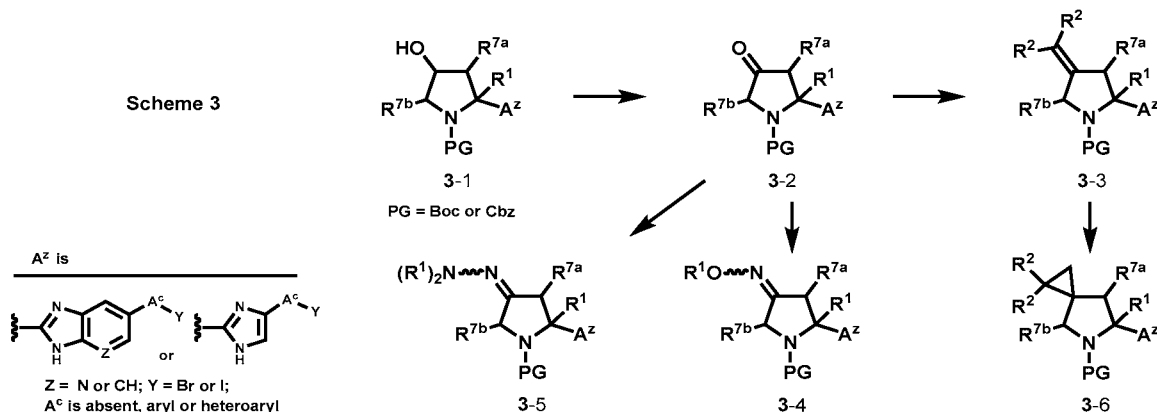
Scheme 1. For example, bromide **2-2** may be coupled with allytin or vinyltin or TMS-acetylene to provide intermediate **2-6**. Also, bromide **2-2** may be converted to key intermediate **2-4** by selectively reacting with metallic reagent **2-2.1** under the Suzuki or Stille conditions to provide key intermediate **2-4**. Yet alternatively, intermediate **2-4** may be prepared by treating bromide **2-2** with dimetallic agent **2-2.2** to afford organometallic **2-5**, followed by coupling with bromiodoaryl compound **2-5.1**, both may be under the previously described Suzuki or Stille reaction conditions. The bromide **2-4** may be further converted to organometallic **2-7** with dimetallic agent **2-4.1** using the conditions described above for the preparation of intermediate **2-5**.

Yet alternatively, aryl or heteroaryl bromide **2-4** may also be derived from bromoketone **2-9**, which can be prepared from the corresponding ketone **2-8** in the presence of a bromination reagent such as NBS, bromine, or the like, optionally in the presence of an acid and/or with heating. Bromoketone **2-9** may be either converted to the corresponding amine **2-11** through azide substitution followed by reduction, or coupled with protected amino acid **1-1.1** or **1-1.2** in the presence of a base such as Et₃N or DIPEA to afford keto-ester **2-10**. Similarly, amine **2-11** may be converted to the corresponding keto-amide **2-12** via condensation with appropriate amino acid under standard amide formation conditions. Both **2-12** and **2-13** may be transformed to key intermediate **2-4** via heating with NH₄OAc under thermal or microwave conditions.

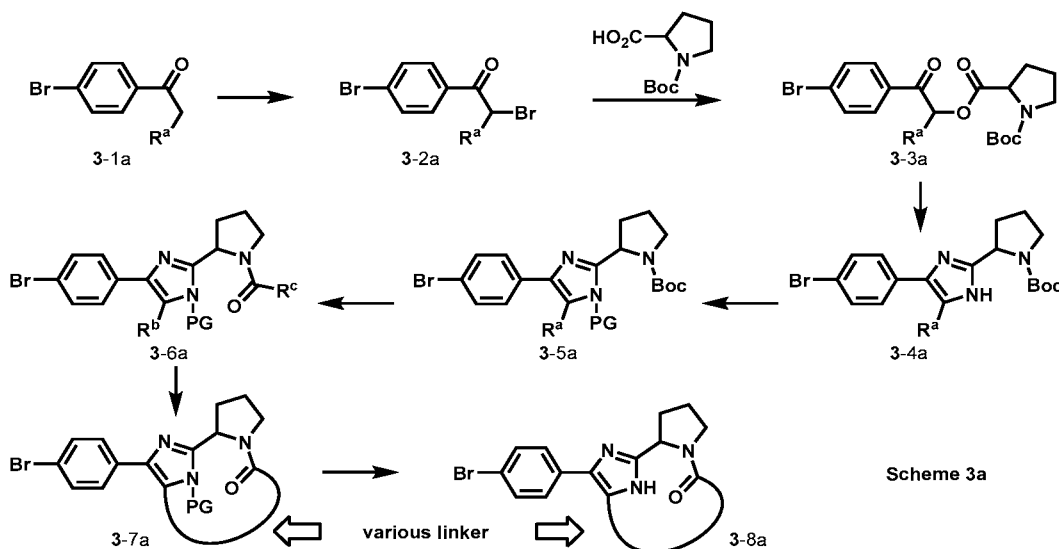


The synthesis of 4,5-disubstituted imidazole related intermediates are analogous to that described in Scheme 2. Alternatively, these imidazole intermediates can be synthesized from ketone **2-8a** (Scheme 2a) through nitrosation (sodium nitrite, HCl) to ketooxime **2-9a**, which can be cyclized with aldehyde **2-1.1** or **2-1.2** to 1-hydroxyimidazole **2-4a** in the presence of ammonia or ammonium hydroxide. Reduction

of 2-4a with a suitable reducing reagent such as triethyl phosphite can lead to the requisite imidazole 2-4b.



As shown in Scheme 3, a compound 3-1 containing a hydroxy group substituted at the C4-position of the pyrrolidine ring may be illustrated by intermediates 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 2-2, 2-4, and 2-6 when U is CH(OH) as shown in Schemes 1-2. Oxidation of 3-1 by a variety of oxidation agents such as Dess-Martin periodinane optionally in the presence of an acid such as acetic acid or camphorsulfonic acid may afford the ketone 3-2. More reagents and conditions for the oxidation of an alcohol to a ketone can be found in *Comprehensive Organic transformations*, R. C. Larock Ed., Wiley-RCH, 1999, page 1236-1249. 3-2 may then serve as a universal intermediate for further derivatization to olefin 3-3, oxime 3-4 and hydrazone 3-5. The olefination of 3-2 may be realized by various types of Wittig Reaction or Peterson Reaction, a more detailed reagents and conditions can be found in *Comprehensive Organic transformations*, R. C. Larock Ed., Wiley-RCH, 1999, page 327-350. The olefin 3-3 may be converted to cyclopropane 3-6 through the well-known Simmons-Smith cyclopropanation, a more detailed reagents and conditions can be found in *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis* B. P. Munday, et al Ed., Wiley, 2005, page 600 and J. C. Lorenz, et al, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 327 and references cited therein.

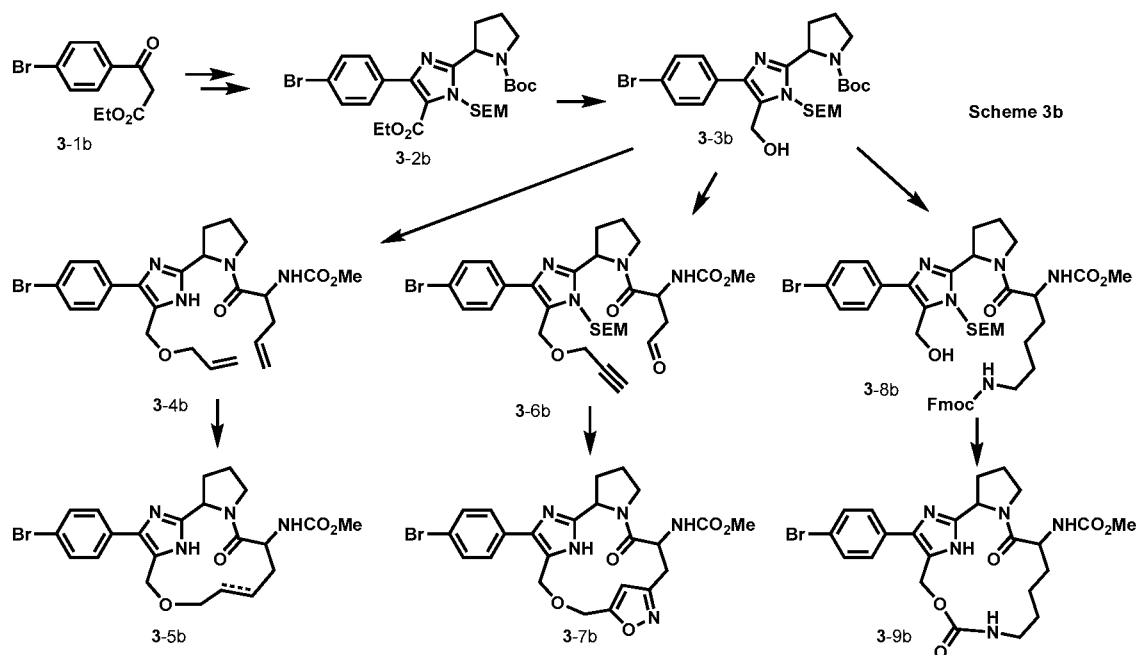


Suitably substituted analogs of intermediates 1-2, 2-4, 2-4b or the compounds in Scheme 3 may be used as precursors to make a macrocyclic derivative after suitable manipulations and transformations of functional groups or protection groups. As

illustrated in Scheme 3a with phenyl-imidazole analogs. Bromination of ketone **3-1a** (wherein R^a is an optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, or alkoxy carbonyl), may lead to bromide **3-2a**. The latter is then esterified with Boc-protected proline to afford ketoester **3-3a**, which can be converted to imidazole **3-4a** (wherein PG is an amino protecting group) using the chemistry described in Scheme 2. The imidazole moiety in **3-4a** may be optionally protected to **3-5a**, which can be converted to **3-6a** in two steps: 1) deprotection of the Boc group and 2) the released amine functionality may be acylated with a carboxylic acid ($R^c\text{COOH}$, wherein R^c is R^a as previously defined) under standard acylation conditions, for example a coupling reagent such as HATU in combination with an organic base such as DIPEA can be used in this regard. Various carboxylic acids including amino acids in racemic or optical form are commercially available, and/or can be synthesized in racemic or optical form, see references cited in reviews by D. Seebach, et al, *Synthesis*, 2009, 1; C. Cativiela and M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18, 569; 2000, 11, 645; and 1998, 9, 3517; and experimental examples compiled in patent application

WO 08/021927 A2 by C. Bachand, et al, from BMS, which is incorporated herein by reference. The conversion from **3-5a** to **3-6a** may optionally involve one or more steps of functional group manipulation, thus R^b in **3-6a** may be the same as or different from R^a as in **3-5a** depending on the interchange of functional groups. These transformation step(s) may include, but not limited to alkylation, etherification, esterification, amidation,

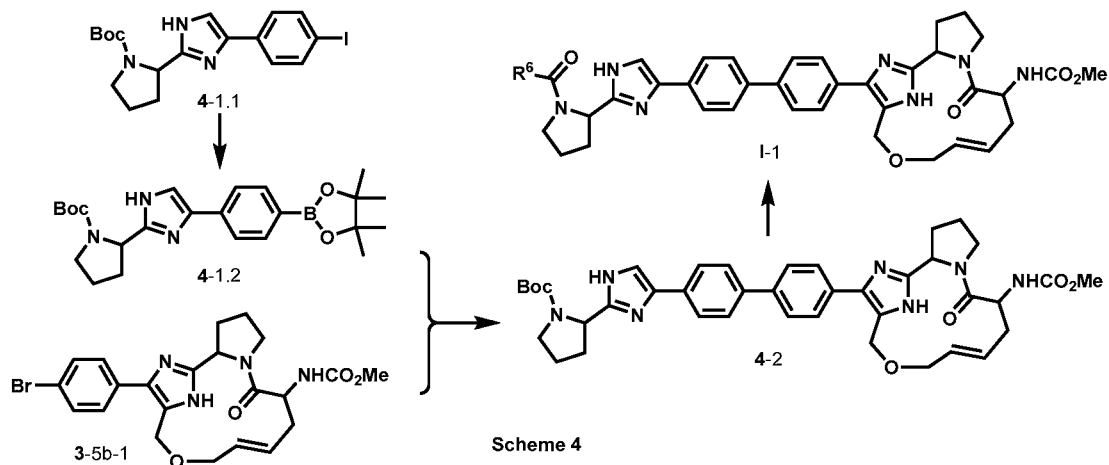
reduction, oxidation, olefination, halogenation, oximation, and/or hydroxylation. Two reactive groups in R^b and R^c in **3-6a** may undergo an intramolecular reaction to form a macrocyclic structure as seen in **3-7a** under appropriate reaction conditions, optionally in the presence of catalyst(s) and/or promoter(s). The reaction that can be used to succeed this intramolecular cyclization may include, but not limited to etherification, ester formation, reductive amination, amide formation, carbamate formation, urea formation, ring-closure-metathesis, Pd-catalyzed selective cross-couplings, oximation, various types of Diels-Alder reaction, and/or radical cyclization. Then the imidazole protection group may be optionally removed to **3-8a**.



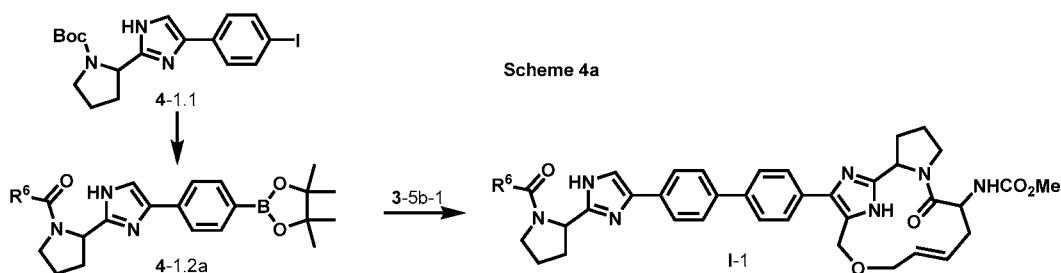
An example of strategies that may be used to form the macrocyclic structures are illustrated in Scheme 3b, wherein bromophenyl imidazole **3-2b** can be obtained from ketone **3-1b** using the procedures described above. **3-2b** can be reduced by DIBAL-H to alcohol **3-3b**, which is then served as a universal intermediate for further transformations. Thus, **3-4b** may be obtained from **3-3b** in three steps: 1) allylation with allyl bromide and sodium hydride in DMF; 2) simultaneously deprotection of boc and SEM with HCl under heat; and 3) capping the released pyrrolidine with methoxycarbonyl-protected allylglycine. The di-olefin **3-4b** can be converted to macrocyclic olefin **3-5b** (wherein the dotted bond may be nil or a single bond) through metal-catalyzed ring-closure-metathesis (RCM), which is well-known to those-in-the-art. Similarly **3-3b** can be alkylated with propargyl bromide, followed by a) selective deprotection of Boc; b) capping with an appropriately substituted amino acid (wherein the aldehyde group may be protected as acetal); and c)

deprotection of the acetal to release the aldehyde moiety, to afford **3-6b**. The aldehyde in **3-6b** may be converted to oxime by hydroxylamine, which can be converted in situ to its nitrile oxide by NCS type reagent, and the latter may react with the triple bond to fulfil the "click" reaction to afford the macrocyclic isoxazole derivative **3-7b** after removal of SEM-
 5 protection. Alternatively **3-3b** can be selectively deprotected and capped with a protected lysine derivative to compound **3-8b**. After removal of Fmoc protection by piperidine, the free hydroxy and amino group may be united into a carbamate group by a reagent such as CDI, phosgene or the like to the macrocyclic carbamate **3-9b**.

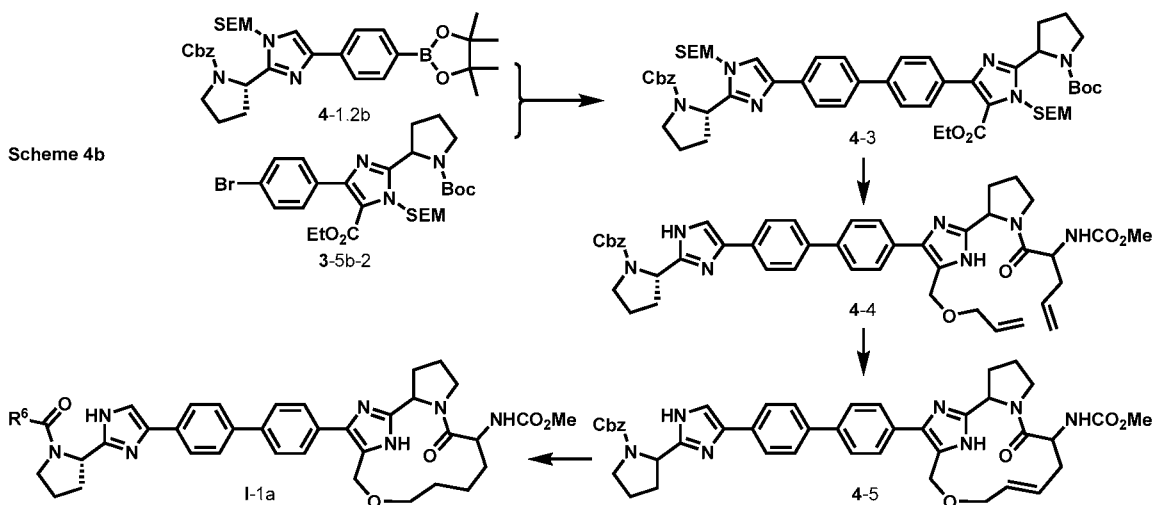
With a variety of suitably substituted imidazopyridines, benzimidazoles and
 10 imidazoles such as those listed in Schemes 1-3, 2a, 3a and 3b in hand, the compounds of the present invention may be prepared through various coupling strategy or a combination of strategies to connect two fragments, optionally with a suitable cyclic or acyclic linker or formation of a cyclic or acyclic linker. The said strategy may include, but not limited to, Stille coupling, Suzuki coupling, Sonogashira coupling, Heck coupling, Buchwald
 15 amidation, Buchwald amination, amide coupling, ester bond formation, William etherification, Buchwald etherification, alkylation, pericyclic reaction with different variations, or the like.



An example of the strategies that may be used to prepare the compounds of the
 20 present invention is shown in Scheme 4. Both iodide **4-1.1** and its corresponding boronate derivative **4-1.2** can be prepared using similar procedures described previously. The bromide **3-5b-1** can be coupled with boronate **4-1.2** under Suzuki condition in the presence of a Pd-catalyst to generate a core structure **4-2**. Compound **4-2** then may be served as a common intermediate for further derivatizations to the title compounds **I-1**
 25 using the procedures described in Schemes 3a and 3b.



Alternatively, as shown in Scheme 4a, the compounds of the present invention (for example I-1) may also be derived from key intermediates 4-1.2a and 3-5b-1 using the Suzuki coupling procedures described previously. The intermediate 4-1.2a has the desired acyl group already installed from 4-1.1 using similar sequences shown in Scheme 3b.



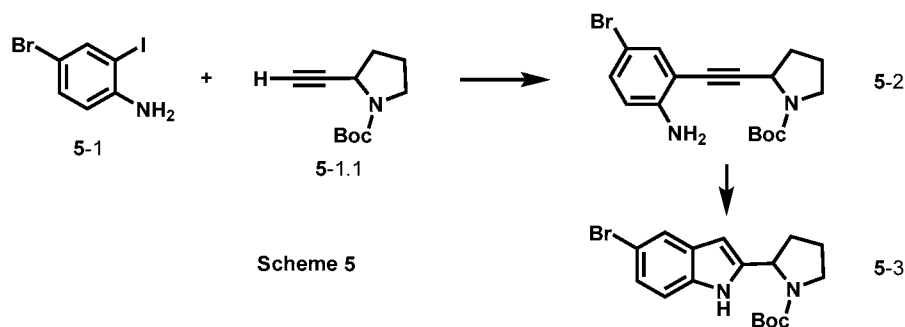
Yet alternatively, as shown in Scheme 4b, the compounds of the present invention (for example I-1a) may also be derived from key intermediate 4-3 after Suzuki coupling of 4-1.2b and 3-5b-2 using the procedures described previously. Compound 4-3 can be converted to di-olefin 4-4 in a few steps: a) selectively reduced to alcohol; b) allylated to allylic ether; c) deprotected Boc and SEM; and d) capped with a carbamate-protected allylglycine, using the procedures described previously. As discussed earlier, the di-olefin 4-4 can be converted to the title compound I-1a through RCM to macrocyclic intermediate 4-5 followed by de-Cbz under hydrogenation condition and capping with an acyl derivative (such as R⁶COOH), all using the procedures described earlier.

The compounds of the present invention containing five-membered heteroaryl other than imidazole may be prepared using similar procedures described above in Schemes 1-4 and 4a. For example, some intermediates containing a desired, suitably substituted five-membered heteroaryl have been published in US 2008/0311075A1 by C. Bachand, et al from BMS, which is incorporated by reference. These intermediates are compiled in the following Table 14.

Table 14

Some intermediates and/or precursors that may be used for the synthesis of the compounds of the present invention have also been disclosed in the following patent publications: WO 2009/102568A1; WO 2009/102633A1; WO 2010/065668A1; WO 2010/065674A1; WO 2010/065681A1; WO 2010/09677A1; WO 2010/111483A1; WO 2010/111534A1; WO 2010/111673A1; WO 2010/120935A1; WO 2010/132538A1A1; WO 2010/132601A1; WO 2010/138368A1; WO 2010/138488A1; WO 2010/138790A1; WO 2010/138791A1; WO 2010/144646A2; US 2010/0215618A1; and WO 2011/004276A1, which are incorporated by reference.

The synthesis of the compounds of the present invention involves 5/6-membered fused heteroaryl intermediates other than benzimidazoles, various 5/6-membered fused heteroaryl are known in the literature. The synthesis of other 5/6-membered fused heteroaryl intermediates depends on the chemical features of each structure. For example, a typical synthesis of indole intermediate is illustrated in Scheme 5. The commercially available bromiodoaniline **5-1** may be coupled to the commercially available acetylene **5-1.1** under the Sonogashira conditions to give phenylacetylene **5-2**. The latter may be cyclized to indole **5-3** under heat or microwave condition in the presence of a copper catalyst.

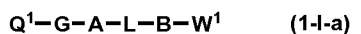


It will be appreciated that, with appropriate manipulation and protection of any chemical functionality, synthesis of compounds of Formula (I) is accomplished by

methods analogous to those above and to those described in the Experimental section. Suitable protecting groups can be found, but are not restricted to, those found in T W Greene and P G M Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed (1999), J Wiley and Sons.

- 5 In some embodiments, the invention is directed to a process of making a compound of the invention comprising:

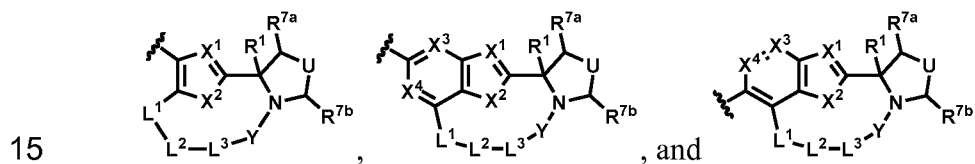
i) preparing a compound of Formula (1-I-a):



via a transition-metal catalyzed cross-coupling reaction, ring-closure metathesis or other intramolecular ring-closure reaction such as various type of Diels-Alder reaction, amide (lactam) formation, reductive amination, oximation, ester formation (lactonization), carbamate or urea formation;

wherein:

W^1 is independently selected from the group consisting of:

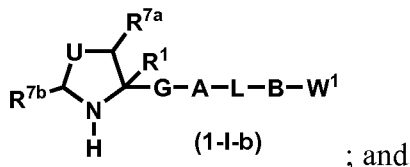


Q^1 is or hydrogen;

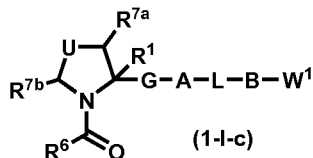
or Q^1 and G are taken together to form W^1 ; X^3 and X^4 at each occurrence are each independently N or C(R^{12}); and R^{12} at each occurrence is independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl or $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$; Z^a is independently an amino protecting group or $-\text{C}(\text{O})\text{-R}^6$; wherein R^6 is $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$; and A, B, G, L, U, X^1 , X^2 , L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^{7a} and R^{7b} are as defined in Formula (I);

20 ii) when Q^1 is , wherein Z^a is an amino protecting group, selectively deprotecting a compound of Formula (1-I-a) to give the corresponding amine of Formula (1-I-b):

25



iii) Capping the released amino group of a compound of Formula (1-I-b) with LG-C(O)-R⁶, wherein LG is a leaving group; to give the compound of Formula (1-I-c):



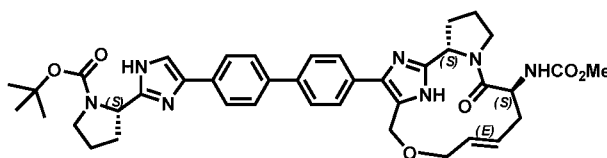
5 All references cited herein, whether in print, electronic, computer readable storage media or other form, are expressly incorporated by reference in their entirety, including but not limited to, abstracts, articles, journals, publications, texts, treatises, internet web sites, databases, patents, and patent publications.

EXAMPLES

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

Although the invention has been described with respect to various preferred embodiments, it is not intended to be limited thereto, but rather those skilled in the art will recognize that variations and modifications may be made therein which are within the
20 spirit of the invention and the scope of the appended claims.

Example 1.



Step 1a. Into a solution of ethyl 3-(4-bromophenyl)-3-oxopropanoate (25 g, 92.2 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was added bromine (4.73 mL, 92.2 mmol) at 0 °C. The mixture
25 was stirred at 0 °C for 1.5 hours before all volatiles were evaporated off to the crude desired product as a yellow oil (32.8g, quantitative), which was used for the next step

without further purification. ^1H NMR (CDCl_3) 7.88 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.31 (q, 2H), 2.27 (t, 3H).

Step 1b. Into a solution of the compound from step 1a (32.8g, 92.2 mmol) in acetonitrile (200 mL) was added (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (21.0 g, 96.8 mmol) and DIPEA (17.7 mL, 101.3 mmol). The mixture was stirred at rt for 14 hours before all volatile were evaporated. The residue was partitioned between water (100 mL) and EtOAc (300 mL) and the organic phase was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford a brown slurry, which was filtered through a silica plug (20g) and eluted with EtOAc. The fractions with desired compound was collected and concentrated to afford a light yellow oil (42g, 94%), which was resuspended in toluene (200 mL) followed by addition of ammonium acetate (67g, 870 mmol). The mixture was stirred at 95 °C for 16 hours before being partitioned between aqueous NaHCO_3 and EtOAc. The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford a brown slurry, which was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford a light yellow oil. It was recrystallized with EtOAc and hexanes to provide the desired compound as light yellow powder (16g, 39% over 2steps). ESIMS $m/z = 464.30, 466.30 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Step 1c. Into a solution of the compound from step 1b (6g, 12.9 mmol) in DMF (50 mL) was added sodium hydride (55% in mineral oil, 620 mg, 13.2 mmol). The mixture was stirred at rt for 1 hour before addition of 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (2.3 mL, 12.9 mmol). It was stirred at rt for another 3 hours before being partitioned between aqueous NaHCO_3 and EtOAc. The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford a brown slurry, which was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a light yellow oil (6.5 g, 84%). ESIMS $m/z = 594.43, 596.43 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Step 1d. Into a solution of the compound from step 1c (6.5g, 11 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added DIBAL-H solution (1M in hexane, 22 mL, 22 mmol) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 3 hours before additional DIBAL-H solution (1M in hexane, 11 mL, 11 mmol) was added. After another 1 hour stirring at -78 °C, aqueous sodium/potassium tartrate (22g in 20 mL of water) was added dropwise before the mixture was partitioned between water and EtOAc. The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford a brown slurry, which was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a light yellow oil (4.0 g, 84%) with recovery of 1.5 g of the compound from step 1c. ESIMS $m/z = 552.41, 554.41 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Step 1e. Into a solution of the compound from step 1d (1.5g, 2.71 mmol) in DMF (50 mL) was added sodium hydride (55% in mineral oil, 130 mg, 2.98 mmol) and allylbromide (0.24 mL, 2.84 mmol). The mixture was stirred at rt for 16 hours before being partitioned between water and EtOAc. The organic phase was separated, dried (Na₂SO₄) and concentrated to afford a brown slurry, which was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a light yellow oil (1.62 g, quantitative). ESIMS m/z = 592.42, 594.42 [M+H]⁺.

Step 1f. Into a mixture of the compound from step 1e (98.6 mg, 0.167 mmol) in 1,4-dioxane (6 mL) was added hydrochloric acid (4M in 1,4-dioxane, 12 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 5 hours before all volatiles were removed to afford the crude desired product as yellow powder, which was used directly used for the next step without further purification. ESIMS m/z = 362.24, 364.24 [M+H]⁺.

Step 1g. A mixture of the crude compound from step 1f (0.167 mmol at most) and (S)-2-(methoxycarbonylamino)pent-4-enoic acid (using procedures similar to that described in step 345e, 31.7 mg, 0.183 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was treated with HATU (63.3 mg, 0.167 mmol) in the presence of DIPEA (0.21 mL, 1.67 mmol) for 1 hour at rt. The volatiles were evaporated off to provide a brown sirup, which was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to give the desired compound as a colorless oil (51.2 mg, 2 steps 59%). ESIMS m/z = 517.31, 519.31 [M+H]⁺.

Step 1h. Into a solution of the compound from step 1g (51.2 mg, 99.0 μmol) in toluene (22 mL) was added Zhan-1B catalyst (14.5 mg, 19.8 μmol). The mixture were degassed and heated at 50 °C under N₂ for 16 hours before the addition of another portion of Zhan-1B catalyst (14.5 mg, 19.8 μmol). It was degassed and heated at 50 °C under N₂ for another 4 hours before all volatiles were evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a yellow brown foam (25.2 mg, 52%). ESIMS m/z = 489.22, 491.22 [M+H]⁺.

Step 1i. To a mixture of 2,4'-dibromoacetophenone (5.00 g, 18.0 mmol) and *N*-Boc-L-proline (3.87 g, 18.0 mmol) in CH₃CN (60 mL) was added triethylamine (5.40 mL, 37.8 mmol) slowly. The mixture was stirred at rt until the disappearance of the starting material. The volatiles were evaporated and the residue was partitioned (EtOAc - water). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-ethyl acetate) to give the desired compound as a light yellow foam (6.73 g, 91%). ¹H NMR (CDCl₃) 7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 5.0, 8.5 Hz, 2H), 5.51, 5.16 (2d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.32, 5.28 (2d, *J* =

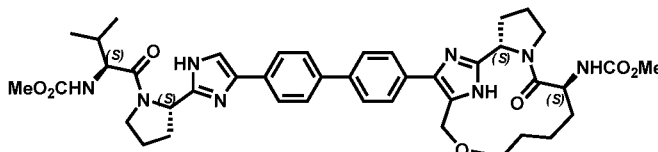
16.5 Hz, 1H), 4.48, 4.40 (dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.46, 1.43 (2s, 9H).

Step 1j. To a solution of the compound from step 1i (6.73 g, 16.3 mmol) in toluene (100 mL) was added ammonium acetate (25.1 g, 0.327 mol) and the mixture was heated at 100 °C for 14 hours. The volatiles were evaporated and the residue was partitioned (EtOAc - aq. NaHCO₃). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-ethyl acetate) to give the desired compound as a yellow foam (6.10 g, 95%). ESIMS $m/z = 392.24, 394.24$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 7.57 (bs, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

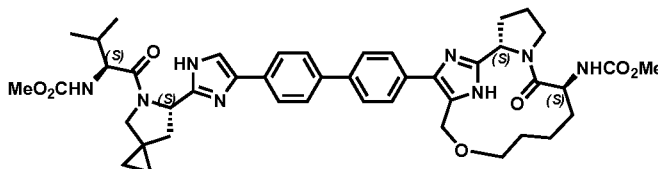
Step 1k. To a mixture of the compound from step 1j (1.00 g, 2.55 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.35 g, 5.33 mmol) and potassium acetate (0.640 g, 6.53 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (0.147 g, 0.128 mmol). The mixture was degassed and heated at 80 °C under N₂ for 14 hours. The volatiles were evaporated and the residue was partitioned (EtOAc - water). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-ethyl acetate) to give the desired compound as a light yellow solid (0.978 g, 87%). ESIMS $m/z = 440.39$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 11.03, 10.55 (2s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.06, 2.91 (2m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.35 (s, 12H).

Step 1l. A mixture of the compounds from step 1h (25.2 mg, 51.5 μmol), and step 1k (49.6 mg, 0.113 mmol) and NaHCO₃ (34.6 mg, 0.412 mmol) in DME (6 mL) and H₂O (2 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (2.9 mg, 2.5 μmol). The mixture were degassed and heated to 95 °C under N₂ for 3 hours. The volatiles were evaporated and the residue was partitioned (EtOAc - H₂O). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-ethyl acetate) to give the title compound as a light yellow solid (19.1 mg, 51%). ESIMS $m/z = 722.60$ [M+H]⁺.

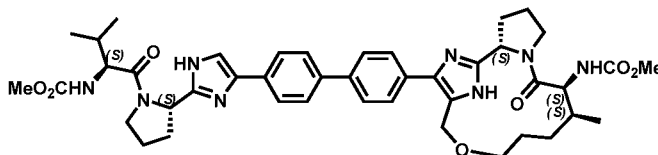
Example 83.



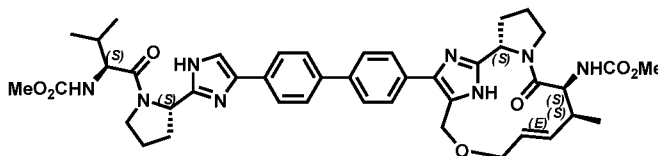
Into a solution of the compound from Example 344 (60.0 mg, 77.1 μmol) in MeOH (16 mL) was added palladium hydroxide (20 wt% on carbon, 30.0 mg). The mixture was hydrogenated with a hydrogen balloon at rt for 20 hours before filtration through Celite. The filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica, CH₂Cl₂-MeOH) to give the title compound as a light yellow solid (52.9 mg, 88%). ESIMS $m/z = 781.58$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 258.

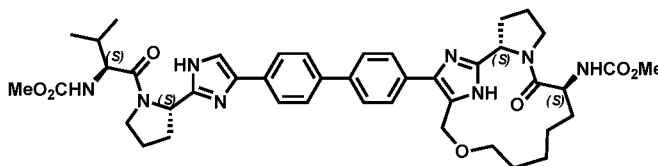
The title compound was prepared from the compound from Example 361 following the procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 807.46$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 317.

A mixture of the compound of Example 318 (15.0 mg, 18.9 μmol) and palladium hydroxide (20 wt% on carbon, 13.0 mg) in MeOH (4 mL) was hydrogenated under 60 psi H₂ at rt for 3 days before being filtered through a plug of Celite. The filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica, CH₂Cl₂-MeOH) to give the title compound as a white solid (11.5 mg, 77%). ESIMS $m/z = 795.72$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

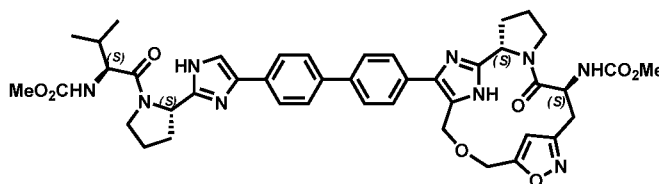
Example 318.

The title compound was prepared from the compound of Example 350 using procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 793.71$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 322.

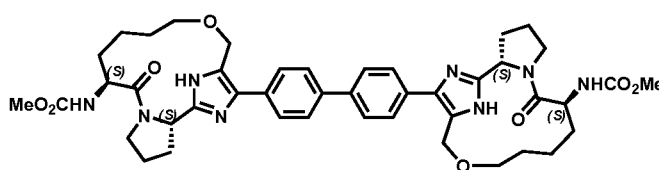
The title compound was prepared from the compound of Example 346 using procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 795.70$ $[M+H]^+$.

Example 333.



5 The title compound was prepared from the compound of Example 357 using procedures similar to that described in example 344. ESIMS $m/z = 820.75$ $[M+H]^+$.

Example 336.



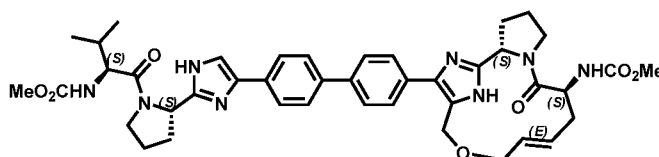
10 **Step 336a.** The desired compound was prepared from the compound from step 1h of Example 1 using procedures similar to that described in step 1k of Example 1. ESIMS $m/z = 537.26$ $[M+H]^+$.

Step 336b. The desired compound was prepared from the compounds from steps 1h and 336a (Example 336) using procedures similar to that described in step 1l of Example 1. ESIMS $m/z = 819.35$ $[M+H]^+$.

15 **Step 336c.** A mixture of the compound from step 336b (22 mg) and palladium (10 wt% on carbon, 5 mg) in ethanol (3 mL) was stirred under hydrogen (60 psi) at rt for 4 hours before being filtered through Celite. The filtrate was concentrated and purified by HPLC (C-18, methanol-water) to provide the title compound as a white solid (2 mg, 9.1%). ESIMS $m/z = 823.41$ $[M+H]^+$.

20

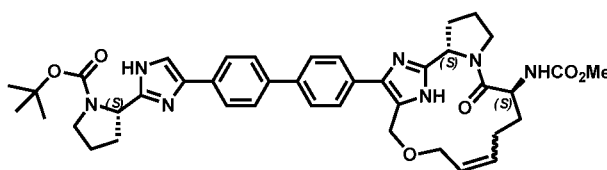
Example 344.



Step 344a. A solution of the compound from example 1 (89.1 mg, 0.123 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was treated with HCl in 1,4-dioxane (4 M, 3 mL) for 30 minutes. The volatiles were evaporated off to give the crude desired compound as a yellow solid which
25 was directly used in the next step. ESIMS $m/z = 622.41$ $[M+H]^+$.

Step 344b. A mixture of the crude compound from step 344a of Example 344 (0.123 mmol at most) and (S)-(methoxycarbonyl)amino-3-methyl-butiric acid (prepared according to WO 2008/021927, 23.7 mg, 0.136 mmol) in DMF (3 mL) was treated with HATU (46.9 mg, 0.123 mmol) in the presence of DIPEA (0.31 mL, 2.47 mmol) for 2 hours at rt. The volatiles were evaporated off to provide a brown sirup, which was purified by chromatography (silica, CH₂Cl₂-MeOH) to give the title compound as a light yellow solid (80.6 mg, 2 steps 84%). ESIMS $m/z = 779.58$ [M+H]⁺.

Example 345.



Step 345a. To a solution of (S)-5-tert-butoxy-4-(tert-butoxycarbonylamino)-5-oxopentanoic acid (1.986 g, 6.547 mmol) in THF (45 mL) and Et₃N (5.47 mL, 39.28 mmol) at -20 °C was added isobutyl chloroformate (2.57 mL, 19.64 mmol). The resulting suspension was warmed up to 0 °C and stirred at 0 °C for 20 minutes before being cooled down to -78 °C. NaBH₄ (2.477 g, 65.47 mmol) was added at -78 °C, followed by the addition of EtOH (19.1 mL). The suspension was allowed to warm to rt and stirred for 2 hours before being cooled down to 0 °C and quenched with 3 N HCl until pH ~2. The volatiles were evaporated off. The residue was partitioned (EtOAc - H₂O). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-EtOAc) to give the desired compound as a colorless oil (1.740 g, 92%). ESIMS $m/z = 290.23$ [M+H]⁺.

Step 345b. To a solution of DMSO (0.98 mL, 13.82 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) at -78 °C was added oxalyl chloride (0.60 mL, 6.911 mmol) dropwise. After 20 minutes at -78 °C, a solution of the compound from step 345a (1.000 g, 3.456 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added at -78 °C. After 30 minutes at -78 °C, Et₃N (3.85 mL, 27.65 mmol) was added. The mixture was stirred at -78 °C for 20 minutes and warmed up to rt. After 20 minutes at rt, it was quenched with saturated NH₄Cl. The mixture was partitioned (EtOAc - H₂O). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was dried in vacuo to give the desired compound as a colorless oil (1.013 g), which was used directly for the next step.

Step 345c. To a suspension of methyl triphenylphosphonium bromide (6.173 g, 17.28 mmol) in THF (60 mL) was treated with *t*-BuOK (1M in THF, 17.28 mL, 17.28 mmol) at

rt for 1 hour before being cooled down to 0 °C. A solution of the compound from step 345b (1.013 g, 3.456 mmol at most) in THF (12 mL) was added at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 15 hours before being quenched with saturated NH₄Cl solution. It was partitioned (EtOAc - H₂O) and the organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄),
5 filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-ethyl acetate) to give the desired compound as a colorless oil (0.456 g, 46% over 2 steps) as a racemic mixture. ESIMS m/z = 286.25 [M+H]⁺.

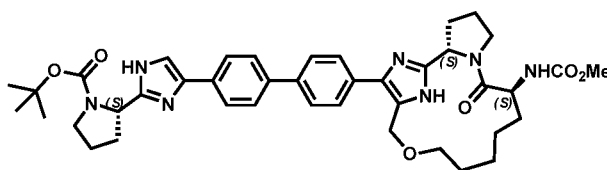
Step 345d. To a solution of the compound from step 345c (0.456 g, 1.598 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added trifluoroacetic acid (5 mL) at rt. It was stirred at rt for 5 hours
10 before the volatiles were removed to afford the crude desired product as a light yellow solid, which was used directly for the next step without further purification.

Step 345e. A mixture of the crude compound from step 345d (1.598 mmol at most) and Na₂CO₃ (0.186 g, 1.758 mmol) in 1 M NaOH solution (3.20 mL) was treated with methyl chloroformate (0.13 mL, 1.734 mmol) at 0 °C for 10 minutes. It was then stirred at rt for
15 3.5 hours. The volatiles were evaporated off. The residue was partitioned (Et₂O - H₂O). The aqueous layer was acidified with 3 N HCl solution to pH~2 at 0 °C and then extracted with CH₂Cl₂ and EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was dried under vacuum to give the desired compound as a slightly yellow oil (0.285 g, 95% over 2 steps). ¹H NMR (CD₃OD) 5.87-
20 5.79 (m, 1H), 5.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 4.6, 9.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H),

Step 345f. The desired compound was prepared from the crude compound from step 1f and the compound from step 345e using procedures similar to that described in step 1g. ESIMS m/z = 531.28, 533.28 [M+H]⁺.

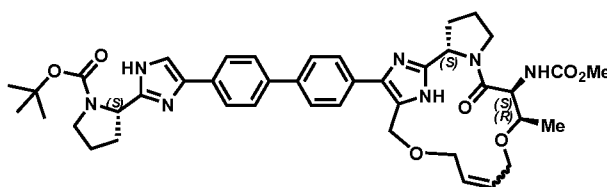
Step 345g. The desired compounds as an olefin isomeric mixture was prepared from the compound from step 345f using procedures similar to that described in step 1h. ESIMS m/z = 503.17, 505.17 [M+H]⁺.

Step 345h. The title compounds as an olefin isomeric mixture were prepared from the compounds from steps 345g and 1k using procedures similar to that described in step 1l.
30 ESIMS m/z = 736.57 [M+H]⁺.

Example 346.

A mixture of the compounds of Example 345 (13.0 mg, 17.6 μmol) and palladium (10 wt% on carbon, 5.8 mg) in MeOH (10 mL) was stirred with a hydrogen balloon at rt for 14 hours before being filtered through Celite. The filtrate was concentrated to give the crude title compound as a light yellow solid which was directly used in the next step.

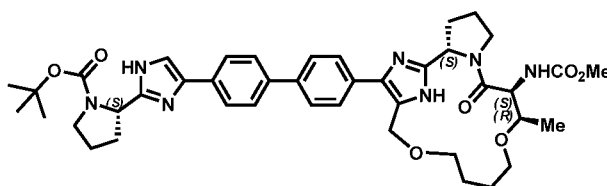
ESIMS $m/z = 738.60$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 347.

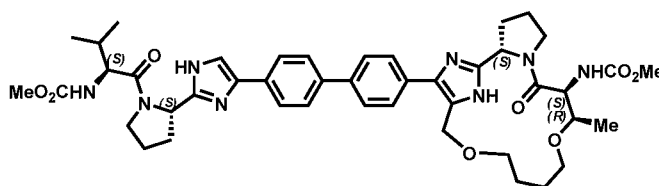
Step 347a. The desired compound was prepared from the crude compound from step 1f and (2S,3R)-3-(allyloxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoic acid (prepared from *O*-2-propen-1-yl-L-threonine, using procedures similar to that described in step 345e) using procedures similar to that described in step 1g. ESIMS $m/z = 561.29, 563.29$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Step 347b. The desired compounds as an olefin isomeric mixture was prepared from the compound from step 347a using procedures similar to that described in step 1h. ESIMS $m/z = 533.22, 535.22$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Step 347c. The title compounds as an olefin isomeric mixture were prepared from the compounds from steps 347b and 1k using procedures similar to that described in step 1l. ESIMS $m/z = 766.74$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

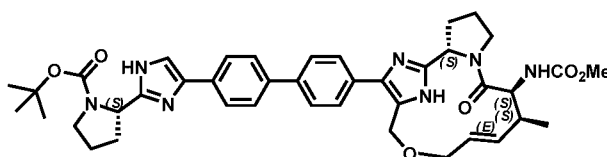
Example 348.

The title compound was prepared from the compounds of Example 347 using procedures similar to that described in example 83. ESIMS $m/z = 768.52$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 349.

The title compound was prepared from the compound of Example 348 using procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 825.91 [M+H]^+$.

5

Example 350.

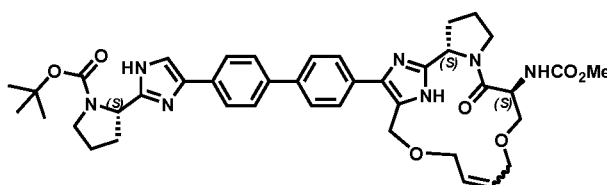
Step 350a. The desired compound was prepared from the crude compound from step 1f and *trans*-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpent-4-enoic acid (prepared from *trans*-2-amino-3-methyl-4-pentenoic acid (*Can. J. Chem.* **2005**, 83, 937-942), using procedures similar to that described in step 345e) using procedures similar to that described in step 1g. ESIMS $m/z = 531.37, 533.37 [M+H]^+$.

10

Step 350b. The desired compound was prepared from the compound from step 350a using procedures similar to that described in step 1h. ESIMS $m/z = 503.34, 505.34 [M+H]^+$.

15

Step 350c. The title compound was prepared from the compounds from steps 350b and 1k using procedures similar to that described in step 1l. ESIMS $m/z = 736.70 [M+H]^+$.

Example 351.

Step 351a. The desired compound was prepared from the crude compound from step 1f and (S)-3-(allyloxy)-2-(methoxycarbonylamino)propanoic acid (prepared from *O*-2-propen-1-yl-L-serine (*Org. & Biomolecular Chem.* **2005**, 3(10), 2016-2025), using procedures similar to that described in step 345e) using procedures similar to that described in step 1g. ESIMS $m/z = 547.41, 549.41 [M+H]^+$.

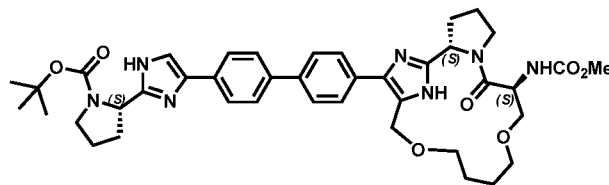
20

Step 351b. The desired compounds as an olefin isomeric mixture were prepared from the compound from step 351a using procedures similar to that described in step 1h. ESIMS $m/z = 519.24, 521.24 [M+H]^+$.

25

Step 351c. The title compounds as an olefin isomeric mixture were prepared from the compounds from steps 351b and 1k using procedures similar to that described in step 1l. ESIMS $m/z = 752.36 [M+H]^+$.

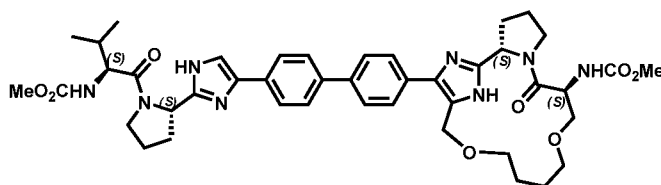
Example 352.



5

The title compound was prepared from the compounds of example 351 using procedures similar to that described in Example 83. ESIMS $m/z = 754.44 [M+H]^+$.

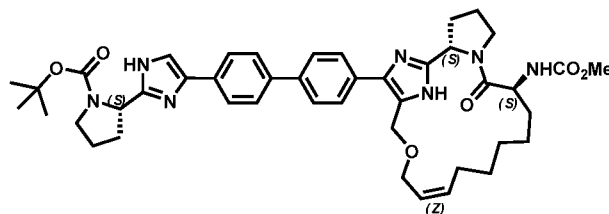
Example 353.



10

The title compound was prepared from the compounds of Example 352 using procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 811.55 [M+H]^+$.

Example 354.



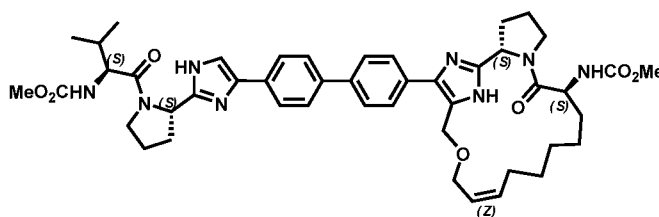
15

Step 354a. The desired compound was prepared from the crude compound from step 1f and (S)-2-(methoxycarbonylamino)-non-8-enoic acid (prepared from (S)-2-amino-8-nonenoic acid using procedures similar to that described in step 345e) using procedures similar to that described in step 1g. ESIMS $m/z = 573.37, 575.37 [M+H]^+$.

20

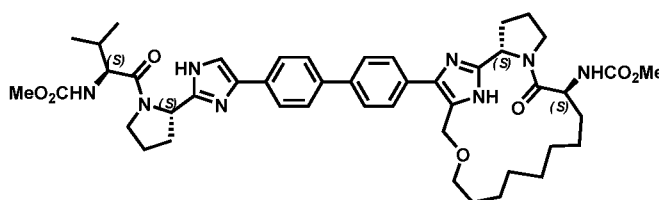
Step 354b. The desired compound was prepared from the compound from step 354a using procedures similar to that described in step 1h. ESIMS $m/z = 545.18, 547.18 [M+H]^+$.

Step 354c. The title compound was prepared from the compounds from steps 354b and 1k using procedures similar to that described in step 1l. ESIMS $m/z = 778.45 [M+H]^+$.

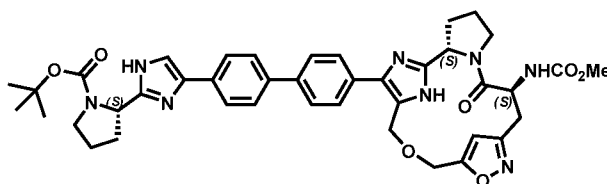
Example 355.

The title compound was prepared from the compound of Example 354 using procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 835.55 [M+H]^+$.

5

Example 356.

The title compound was prepared from the compound of Example 355 using procedures similar to that described in example 83. ESIMS $m/z = 837.51 [M+H]^+$.

Example 357.

10

Step 357a. A solution of the compound from step 1d (0.300 g, 0.543 mmol) in DMF (10 mL) was treated with sodium hydride (60% in mineral oil, 43.5 mg, 1.09 mmol) and propargyl bromide (0.12 mL, 1.09 mmol) at rt for 16 hours before being partitioned between water and EtOAc. The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford a brown slurry, which was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a light yellow oil (0.277 g, 87%). ESIMS $m/z = 590.43, 592.43 [M+H]^+$.

15

Step 357b. The crude desired compound was prepared from the compound from step 357a using procedures similar to that described in step 1f. ESIMS $m/z = 360.22, 362.22 [M+H]^+$.

20

Step 357c. The desired compound was prepared from the crude compound from step 357b and (S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoic acid (prepared from (S)-2-amino-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butanoic acid, using procedures similar to that described in step 345e, WO 2007/129036 and WO 2008/021927) using procedures similar to that described in step 1g. ESIMS $m/z = 633.63, 635.63 [M+H]^+$.

25

Step 357d. A solution of the compound from step 357c (0.100 g, 0.158 mmol) in THF (5 mL) was treated with AcOH (27.0 μ L, 0.474 mmol) and TBAF (1M in THF, 0.47 mL, 0.474 mmol) at rt for 2 hours. The volatiles were evaporated off and the residue was partitioned (EtOAc - H₂O). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, CH₂Cl₂-MeOH) to give the desired compound as a colorless oil (73.5 mg, 90%). ESIMS m/z = 519.48, 521.48 [M+H]⁺.

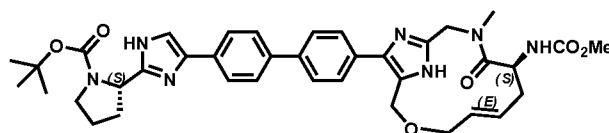
Step 357e. A solution of the compound from step 357d (73.5 mg, 0.142 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was treated with camphorsulfonic acid (32.9 mg, 0.142 mmol) and Dess-Martin periodinane (0.180 g, 0.425 mmol) at rt for 3 hours before being quenched by aqueous Na₂S₂O₃. The volatiles were evaporated and the residue was partitioned (EtOAc - H₂O). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to give the desired compound as a colorless oil (54.6 mg, 75%). ESIMS m/z = 517.30, 519.30 [M+H]⁺.

Step 357f. A solution of the compound from step 357e (54.6 mg, 0.106 mmol) in EtOH (3 mL) was treated with pyridine (25.6 μ L, 0.317 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (22.0 mg, 0.317 mmol) at rt for 13 hours before being evaporated to dryness. The residue was purified by chromatography (silica, CH₂Cl₂-MeOH) to give the desired compound as a white solid (54.9 mg, 98%). ESIMS m/z = 532.28, 534.28 [M+H]⁺.

Step 357g. A solution of the compound from step 357f (54.9 mg, 0.103 mmol) in EtOAc (10 mL) and H₂O (30 μ L) was treated with NaHCO₃ (43.3 mg, 0.516 mmol) and N-chlorosuccinimide (45.3 mg, 0.310 mmol) at rt for 2 days before being partitioned (EtOAc - H₂O). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, CH₂Cl₂-MeOH) to give the desired compound as a colorless oil (38.2 mg, 70%). ESIMS m/z = 530.31, 532.31 [M+H]⁺.

Step 357h. The title compound was prepared from the compounds from steps 357g and 1k using procedures similar to that described in step 1l. ESIMS m/z = 763.76 [M+H]⁺.

Example 358.



Step 358a. A solution of the compound from step 1a (2.480 g, 6.971 mmol) in acetonitrile (24 mL) was treated with *N*-Boc-sarcosine (1.715 g, 9.063 mmol) and DIPEA (3.64 mL, 20.91 mmol) at rt for 2 hours before the volatiles were evaporated. The residue was

partitioned (H₂O - EtOAc). The organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford the desired compound as a dark yellow oil (3.360 g), which was used without further purification. ESIMS m/z = 458.14, 460.14 [M+H]⁺.

Step 358b. A mixture of the compound from step 358a (3.360 g, 6.971 mmol at most) and ammonium acetate (5.911 g, 76.68 mmol) in toluene (70 mL) was stirred at 100 °C for 19 hours before being allowed to cool down and partitioned between H₂O and EtOAc. The organic phase was washed with aqueous NaHCO₃ and brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as an orange foam (0.874 g, 29% over 2 steps). ESIMS m/z = 438.06, 440.06 [M+H]⁺.

Step 358c. To a solution of the compound from step 358b (0.810 g, 1.848 mmol) in DMF (12 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 77.6 mg, 1.940 mmol) at rt. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour before 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl chloride (0.33 mL, 1.848 mmol) was added dropwise. It was stirred at rt for 2 hours before being quenched with saturated NH₄Cl solution and diluted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a light yellow oil (0.700 g, 67%). ESIMS m/z = 568.14, 570.14 [M+H]⁺.

Step 358d. To a solution of the compound from step 358c (0.700 g, 1.231 mmol) in dichloromethane (12 mL) at -78 °C was added DIBAL-H solution (1M in hexane, 3.69 mL, 3.69 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 1 hour before additional DIBAL-H solution (1M in hexane, 1.23 mL, 1.23 mmol) was added. After another 4 hour at -78 °C, the mixture was poured into saturated aqueous potassium sodium tartrate solution (~40 mL). After 15 minutes at rt, the mixture was partitioned between water and EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a light yellow foam (0.120 g, 19%). ESIMS m/z = 526.08, 528.08 [M+H]⁺.

Step 358e. To a solution of the compound from step 358d (0.120 g, 0.228 mmol) in DMF (4 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 13.7 mg, 0.342 mmol) at rt. After 30 minutes at rt, allylbromide (30 µL, 0.342 mmol) was added. The mixture was stirred at rt for 15 hours before being quenched with saturated NH₄Cl solution and diluted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was chromatographed (silica, EtOAc-hexanes) to afford the desired compound as a colorless oil (90.0 mg, 78%). ESIMS m/z = 566.13, 568.13 [M+H]⁺.

Step 358f. To a mixture of the compound from step 358e (90.0 mg, 0.159 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was added hydrochloric acid (4M in 1,4-dioxane, 6 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 5 hours before all volatiles were removed to afford the crude desired product as a yellow solid, which was used directly for the next step without further

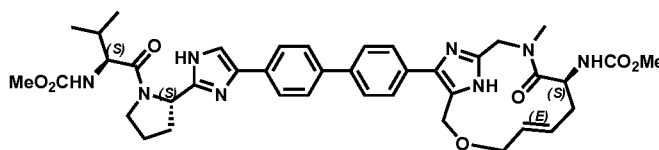
5 purification. ESIMS m/z = 336.09, 338.09 $[M+H]^+$.

Step 358g. A mixture of the crude compound from step 358f (0.159 mmol at most) and (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)pent-4-enoic acid (prepared using procedures similar to that described in step 345e and WO 2008/021927, 30.3 mg, 0.175 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was treated with HATU (60.4 mg, 0.159 mmol) in the presence of DIPEA (0.28 mL, 1.588 mmol) for 1 hour at rt before more HATU (3.0 mg) was added. After another 20 minutes, the volatiles were evaporated off. The residue was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes-MeOH) to give the desired compound as a white foam (70.3 mg, 90% over 2 steps). ESIMS m/z = 491.15, 493.15 $[M+H]^+$.

10 **Step 358h.** The desired compound as a brown solid (26.3 mg, 40%) was obtained from the compound from step 358g (70.3 mg, 0.143 mmol) using the procedures similar to that described in step 1h. ESIMS m/z = 463.10, 465.10 $[M+H]^+$.

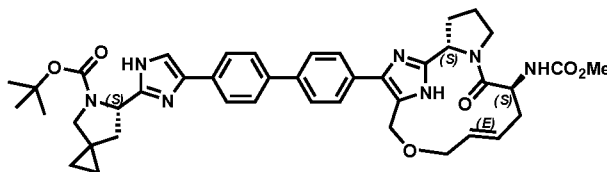
Step 358i. To a mixture of the compounds from step 358h (26.3 mg, 56.8 μ mol), step 1k (37.4 mg, 85.1 μ mol) and $NaHCO_3$ (19.1 mg, 0.227 mmol) in DME (3 mL) and H_2O (1 mL) was added $Pd(PPh_3)_4$ (6.6 mg, 5.7 μ mol). The resultant mixture was degassed and heated at 97 °C under N_2 for 3 hours. The volatiles were evaporated off. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-EtOAc-MeOH) to give the title compound as a yellow solid (23.3 mg, 59%). ESIMS m/z = 696.34 $[M+H]^+$.

Example 359.



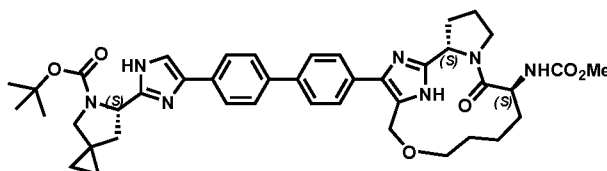
25 The title compound was prepared from the compound of Example 358 using procedures similar to that described in example 344. ESIMS m/z = 753.38 $[M+H]^+$.

Example 360.



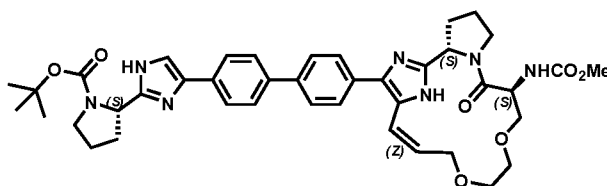
The title compound was prepared from the compound from step 1h and (S)-tert-butyl 6-(4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptane-5-carboxylate (prepared using procedures similar to that described in step 1i-1k from (S)-5-(tert-butoxycarbonyl)-5-azaspiro[2.4]heptane-6-carboxylic acid, WO 2009/102325) using procedure similar to that described in step 1l. ESIMS $m/z = 748.37$ $[M+H]^+$.

Example 361.



To a solution of the compound from Example 360 (19.0 mg, 25.4 μ mol) in MeOH (3 mL) was added palladium hydroxide (20 wt% on carbon, 7 mg). The mixture was stirred under hydrogen (60 psi) at rt for 15 hours before being diluted with dichloromethane and filtered through Celite. The filtrate was concentrated to give the title compound as a dark yellow solid (22.5 mg, quant.). ESIMS $m/z = 750.33$ $[M+H]^+$.

Example 362.



Step 362a. To a solution of *N*-Boc-L-serine (2.500 g, 12.18 mmol) in DMF (50 mL) at -20 °C was added sodium hydride (60% in mineral oil, 1.121 g, 28.02 mmol). The suspension was allowed to gradually warm up to rt and stirred for 20 minutes at rt. A solution of 2-(allyloxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (prepared according to *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4798, 3.747 g, 14.62 mmol) was added. The mixture was stirred at rt for 17 hours before being cooled to 0 °C and quenched with H₂O (100 mL). It was extracted with *t*-butyl methyl ether, EtOAc. The aqueous layer was acidified with 3N HCl at 0 °C to pH ~2 before being extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was freed of DMF by passing N₂ through for 3 h and then dried under vacuum to afford the desired compound as a yellow oil (1.870 g, 53%). ESIMS $m/z = 290.09$ $[M+H]^+$.

Step 362b. A mixture of the compound from step 362a (1.870 g, 6.463 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was treated with HCl (4M in 1,4-dioxane, 20 mL) at rt for 2 hours before all

volatiles were evaporated off to afford the crude desired product as a yellow solid (1.428 g), which was used directly for the next step without further purification. ESIMS m/z = 190.11 $[M+H]^+$.

Step 362c. The desired compound as a yellow oil (1.192 g, 75% over 2 steps) was

5 prepared from the crude compound from step 26b (1.428 g, 6.463 mmol at most) using the procedures similar to that described in step 345e. ESIMS m/z = 270.53 $[M+H]^+$.

Step 362d. To a solution of the compound from the compound from step 1d (0.250 g, 0.452 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added $NaHCO_3$ (0.500 g, 5.952 mmol) and Dess-

Martin periodinane (0.230 g, 0.543 mmol). The mixture was stirred at rt for 2 hours.

10 Another portion of Dess-Martin periodinane (46.0 mg, 0.108 mmol) was added. After 30 minutes at rt, it was quenched with aqueous $Na_2S_2O_3$ solution at 0 °C. After 10 minutes at rt, the mixture was partitioned (EtOAc - H_2O). The organics were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica, hexanes-EtOAc) to give the desired compound as a white semi-solid (0.220 g, 88%).

15 ESIMS m/z = 552.11 $[M+H]^+$.

Step 362e. To a suspension of methyl triphenylphosphonium bromide (0.357 g, 0.999 mmol) in THF (11 mL) was added *t*-BuOK (1M in THF, 1.00 mL, 0.999 mmol) at rt. The mixture was stirred at rt for 1 hour before being cooled down to 0 °C. A solution of the compound from step 362d (0.220 g, 0.400 mmol) in THF (2 mL) was added at 0 °C. The

20 resultant mixture was stirred at rt for 20 hours before being quenched with saturated NH_4Cl solution. The mixture was partitioned (EtOAc - H_2O) and the organics were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by tchromatography (silica, hexanes-ethyl acetate) to give the desired compound as a colorless oil (0.209 g, 95%). ESIMS m/z = 548.14, 550.14 $[M+H]^+$.

25 **Step 362f.** To a solution of the compound from step 362e (0.209 g, 0.381 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) was added HCl (4M in 1,4-dioxane, 18 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 5 hours before all volatiles were removed to afford the crude desired product as a yellow solid (0.227 g), which was used directly for the next step without further purification. ESIMS m/z = 318.19, 320.18 $[M+H]^+$.

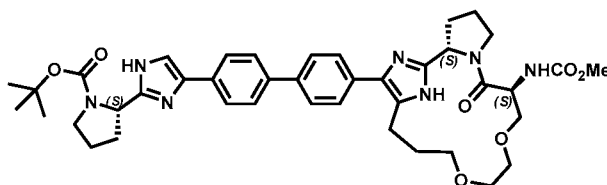
30 **Step 362g.** A mixture of the crude compound from step 362f (0.227 g, 0.381 mmol at most) and the compound from step 362c (0.113 g, 0.457 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was treated with HATU (0.145 g, 0.381 mmol) in the presence of DIPEA (0.66 mL, 3.810 mmol) for 1.5 hours at rt. The volatiles were evaporated off. The residue was purified by

chromatography (silica, EtOAc-hexanes) to give the desired compound as a white solid (0.165 g, 79% over 2 steps). ESIMS $m/z = 547.09, 549.09 [M+H]^+$.

Step 362h. To a solution of the compound from step 362g (0.165 g, 0.301 mmol) in toluene (150 mL) was added Zhan-1B catalyst (44.2 mg, 60.3 μmol). The mixture was degassed and heated at 50 °C under N_2 for 15 hours. The volatiles were evaporated off. The residue was purified by chromatography (silica, EtOAc-hexanes-MeOH) to afford the desired compound as a dark brown oil (0.118 g, 75%). ESIMS $m/z = 519.04, 521.04 [M+H]^+$.

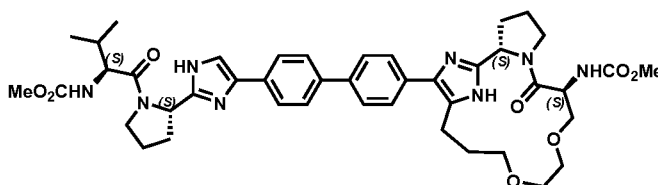
Step 362i. The title compound was prepared from the compounds from step 362h and step 1k following the procedure similar to that described in step 11. ESIMS $m/z = 752.39 [M+H]^+$.

Example 363.



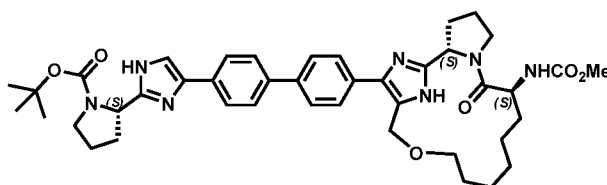
The title compound was prepared from the compound from Example 362 following the procedures similar to that described in Example 361. ESIMS $m/z = 754.39 [M+H]^+$.

Example 364.



The title compound was prepared from the compound from Example 363 following the procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 811.44 [M+H]^+$.

Example 365.



Step 365a. A solution of 5-bromo-1-pentene (1.00 g, 6.70 mmol) in acetone (70 mL) was treated with sodium iodide (11.0 g, 73.7 mmol) at rt for 36 hours before filtration through Celite. The filtrate was concentrated to a yellow solid. It was dissolved in diethyl ether (50 mL) and washed with water and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered

and evaporated to give a light yellow oil (680 mg, 50%), which was used directly in the next step.

Step 365b. Into a solution of lithium chloride (anhydrous, 509 mg, 12 mmol) in THF (12 mL) was charged 2-amino-N-((1R,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-

5 methylacetamide hydrate (721 mg, 3.0 mmol), followed by LHMDs (1 M in THF, 9.6 mL, 9.6 mmol) while keeping temperature below -5 °C. It was stirred for 15 minutes before the compound from Step 365a (660 mg, 3.24 mmol) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred at -5 °C for 4 hours then rt overnight. It was quenched and acidified by HCl (4 N) to pH 2 before partition (EtOAc - H₂O). The acidic aqueous phase was basified
10 to pH 14 by adding NaOH (50%) and was extracted with CH₂Cl₂. The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was chromatographed (silica, CH₂Cl₂-MeOH-TEA) to give the desired compound as a light yellow oil (441 mg, 50%). ESIMS m/z = 290.21 [M+H]⁺.

Step 365c. A solution of the compound from step 365b (284 mg, 0.98 mmol) in H₂O (2
15 mL) and MeOH (3 mL) was treated with NaOH (1M, 2 mL) at 80 °C for 8 hours, then rt overnight. The crude product was partitioned (CH₂Cl₂-H₂O). The basic aqueous solution was treated with methyl chloroformate (0.1 mL, 1.2 mmol) at rt for 6 hours before partition (EtOAc - H₂O). The aqueous phase was acidified to pH 3 by HCl (4 N) and then extracted with EtOAc. The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and
20 evaporated to give the desired compound as a light yellow oil (42 mg, two steps 22%).

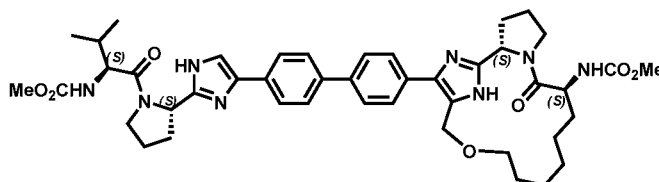
Step 365d. The desired compound as a yellow oil was prepared from the compounds from steps 1f and 365c using the procedures similar to that described in step 344b. ESIMS m/z = 545.30, 547.31 [M+H]⁺.

Step 365e. The desired compounds as a yellow oil in olefin isomeric mixture (32 mg,
25 62%) was prepared from the compound from step 365d (55 mg, 0.1 mmol) and Zhan-1B catalyst (14.6 mg, 0.02 mmol) in toluene (80 mL) at 50 °C for 15 hours using procedures similar to that described in step 26h. ESIMS m/z = 517.21, 519.20 [M+H]⁺.

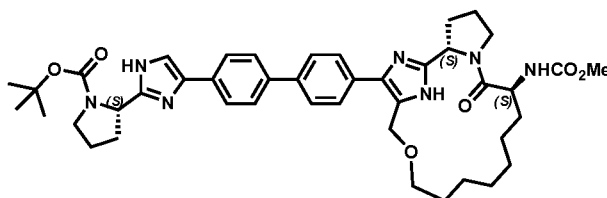
Step 365f. A mixture of the compounds from step 1k (54 mg, 0.123 mmol), step 365e (32 mg, 0.062 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol) and NaHCO₃ (79 mg, 0.94 mmol) in
30 DME (5.2 mL) and H₂O (1.7 mL) was degassed and heated at 95 °C under N₂ for 1 hour. The volatiles were evaporated and the residue was partitioned (EtOAc - H₂O). The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was chromatographed (silica, MeOH-DCM) to give the desired compound as a yellow solid (28.3 mg, 61%). ESIMS m/z = 750.57 [M+H]⁺.

Step 365g. A mixture of the compound from step 365f (28 mg, 0.037 mmol) and Pd(OH)₂ (20 % on carbon, 4 mg) in MeOH (2 mL) was stirred at rt under H₂ (60 psi) overnight. It was filtered and concentrated to give the title compound as a yellow solid (27 mg, 96%). ESIMS $m/z = 752.50$ [M+H]⁺.

5

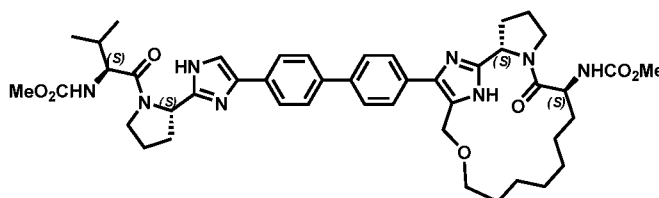
Example 366.

The title compound was prepared from the compound from Example 365 following the procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 809.61$ [M+H]⁺.

Example 367.

10

The title compound was prepared from the compound from 6-bromohex-1-ene following the procedures similar to that described in Example 365. ESIMS $m/z = 766.59$ [M+H]⁺.

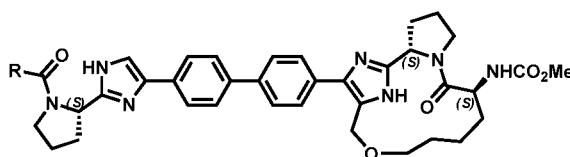
Example 368.

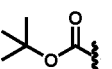
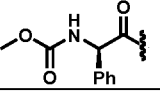
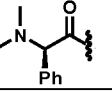
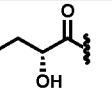
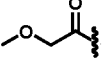
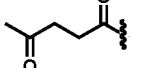
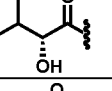
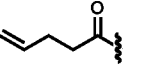
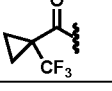
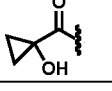
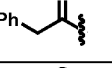
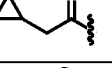
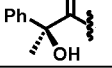
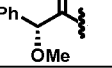
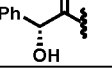
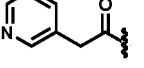
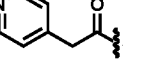
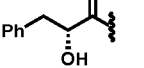
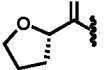
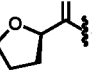
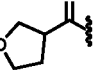
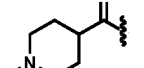
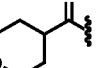
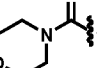
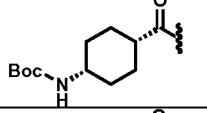
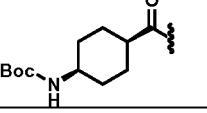
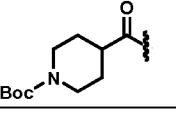
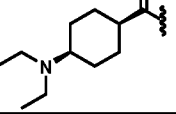
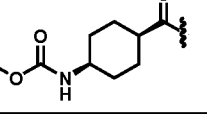
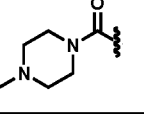
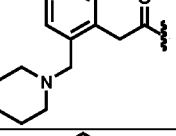
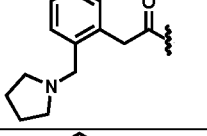
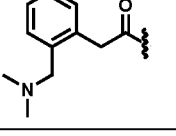
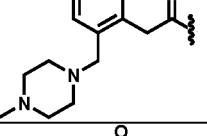
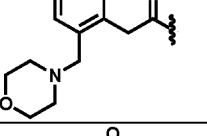
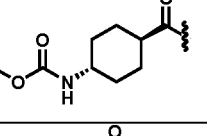
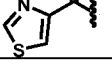
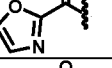
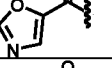
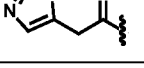
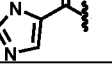
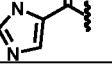
15

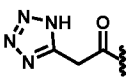
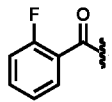
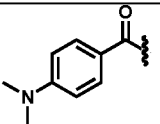
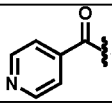
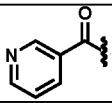
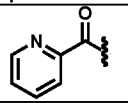
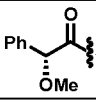
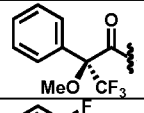
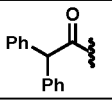
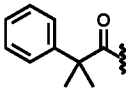
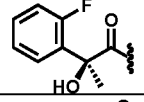
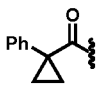
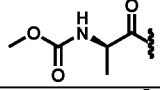
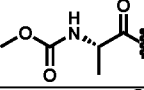
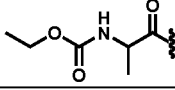
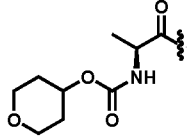
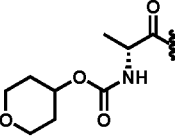
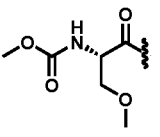
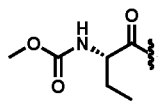
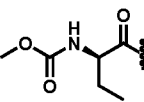
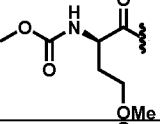
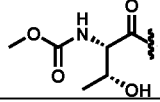
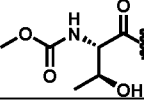
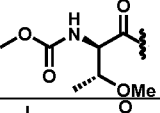
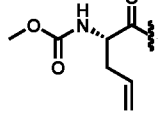
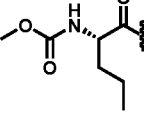
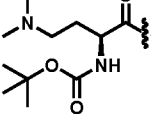
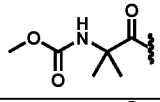
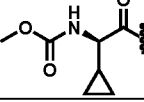
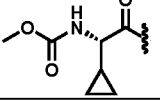
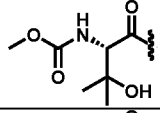
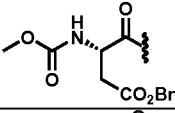
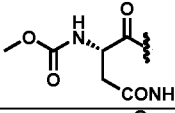
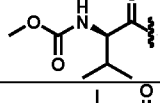
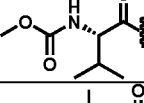
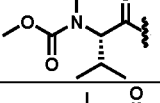
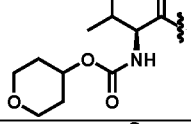
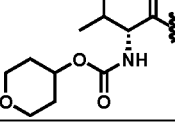
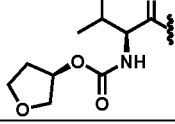
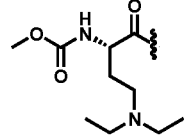
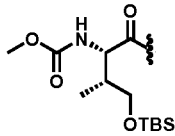
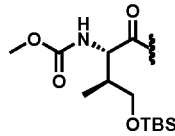
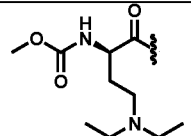
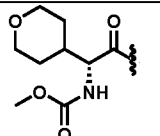
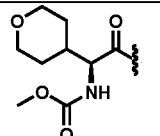
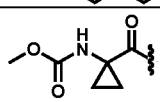
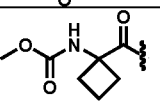
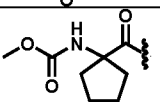
The title compound was prepared from the compound from example 367 following the procedures similar to that described in Example 344. ESIMS $m/z = 823.27$ [M+H]⁺.

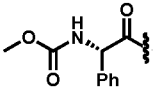
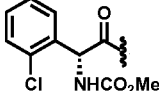
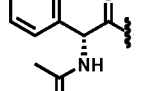
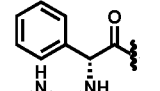
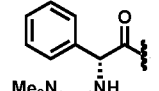
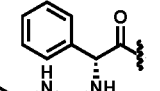
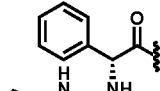
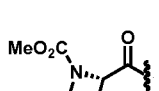
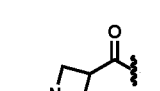
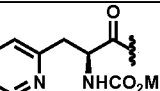
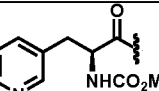
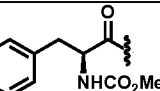
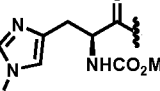
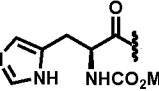
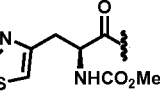
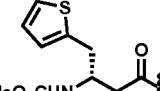
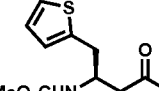
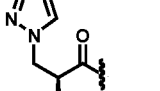
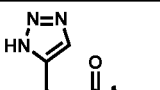
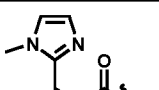
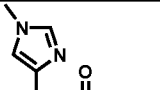
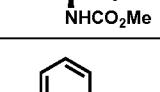
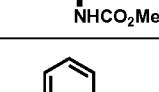
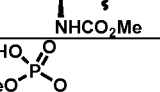
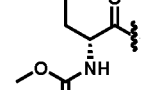
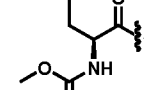
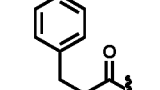
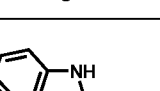
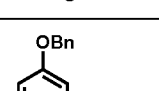
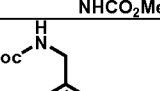
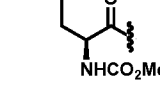
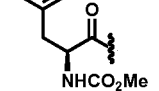
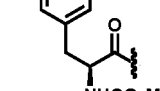
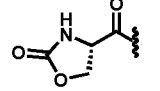
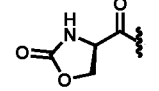
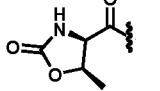
The title compounds of examples 2-82, 84-257, 259-316, 319-321, 323-332, 334-335, 337-343 and 369-376 may be prepared using the chemistry described above.

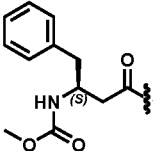
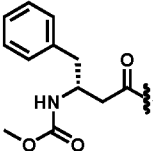
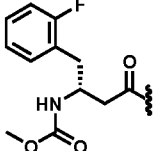
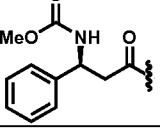
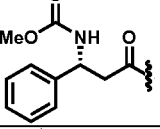
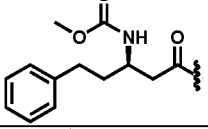
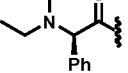
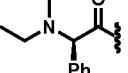
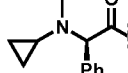
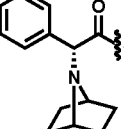
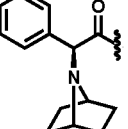
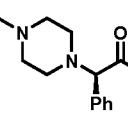
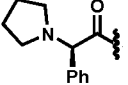
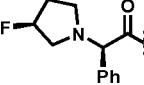
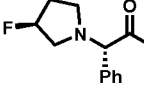
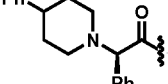
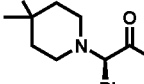
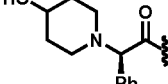
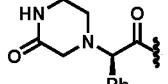
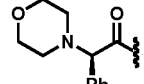
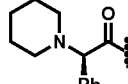
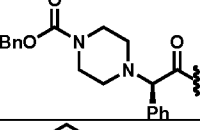
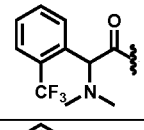
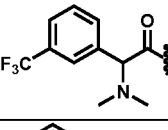
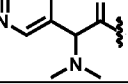
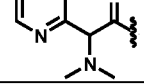
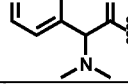
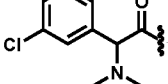
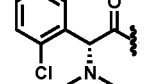
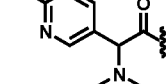
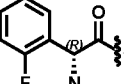
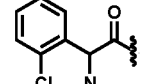
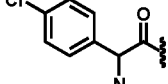
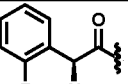
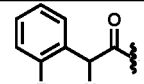
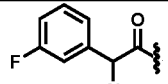
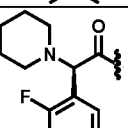
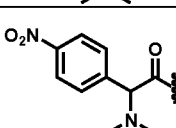
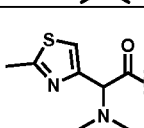
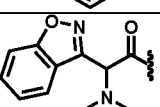
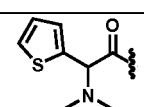
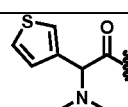
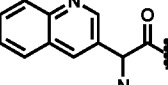
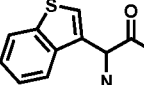
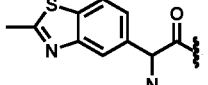
20

Table 1: Examples 1-219.

Entry		Entry		Entry	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	

133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	

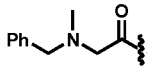
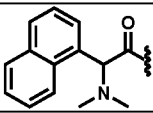
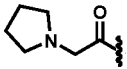
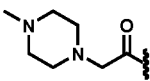
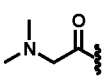
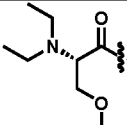
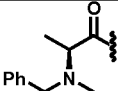
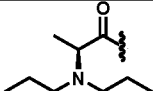
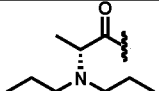
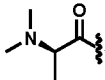
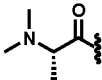
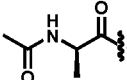
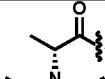
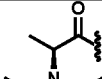
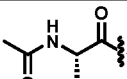
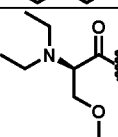
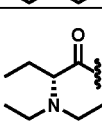
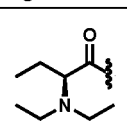
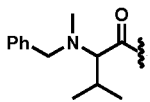
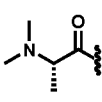
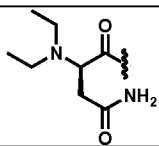
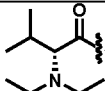
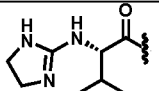
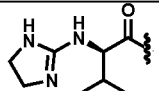
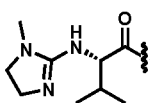
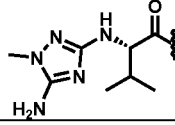
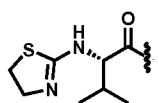
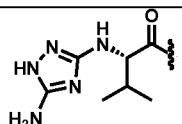
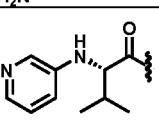
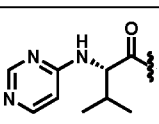
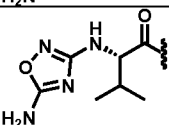
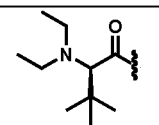
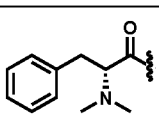
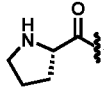
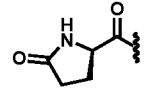
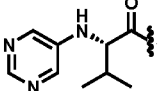
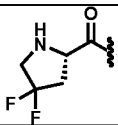
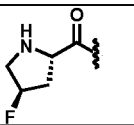
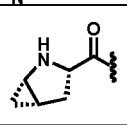
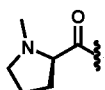
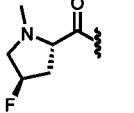
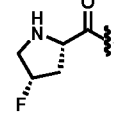
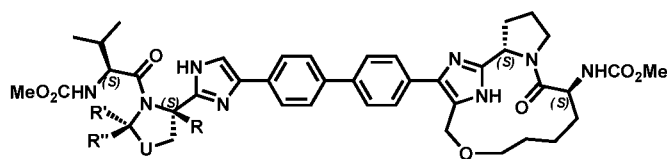
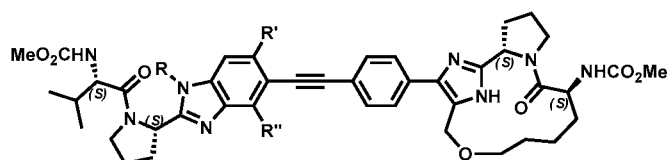
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

Table 2: Examples 220-229.



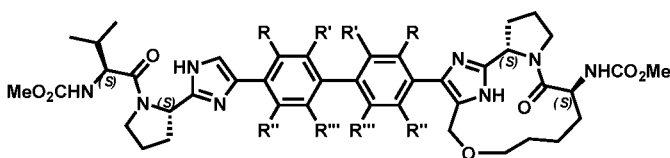
Entry	R	R'	R''	U	Entry	R	R'	R''	U
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	H	Me	H	CH ₂	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

Table 3: Examples 230-239.



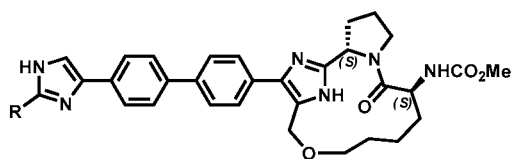
Entry	R	R'	R''	Entry	R	R'	R''
230	Me	H	H	231	H	CO ₂ Me	H
232	H	F	H	233	H	H	CO ₂ Me
234	H	H	F	235	H	OMe	H
236	H	Cl	H	237	H	H	OMe
238	H	H	Cl	239	H	CF ₃	H

Table 4: Examples 240-249.



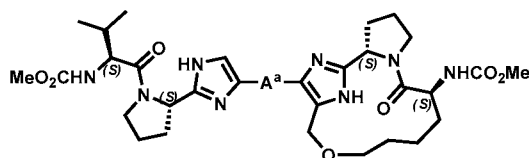
Entry	R	R'	R''	R'''	Entry	R	R'	R''	R'''
240	F	H	H	H	241	F	F	H	H
242	Me	H	H	H	243	Me	Me	H	H
244	H	H	Me	Me	245	H	H	Et	Et
246	CF ₃	H	H	H	247	CF ₃	H	CF ₃	H
248	Cl	H	H	H	249	Cl	H	Cl	H

Table 5: Examples 250-264.



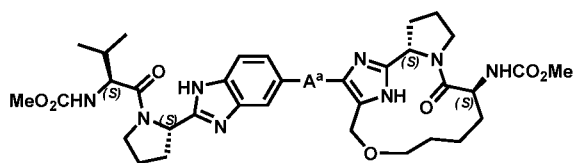
Entry	R	Entry	R	Entry	R
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

Table 6: Examples 265-282.



Entry	A ^a	Entry	A ^a	Entry	A ^a
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	

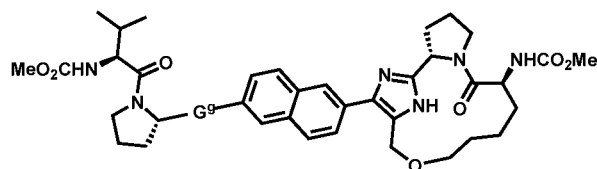
Table 7: Examples 283-303.



Entry	A ^a	Entry	A ^a	Entry	A ^a
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	

5

Table 8: Examples 304-315.



Entry	G ^g	Entry	G ^g	Entry	G ^g
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

Table 9: Examples 316-333.

Entry	L ^a -L ^b -L ^c	Entry	L ^a -L ^b -L ^c	Entry	L ^a -L ^b -L ^c
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	

Table 10: Examples 334-343.

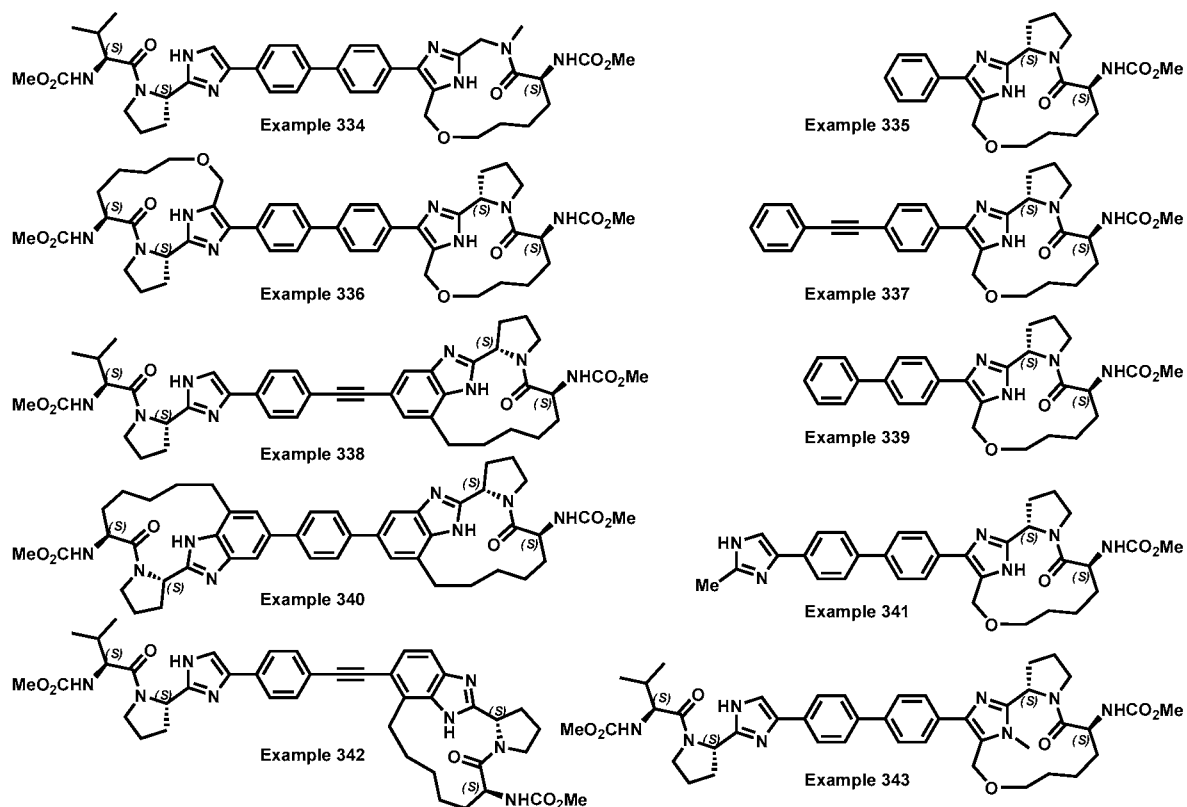
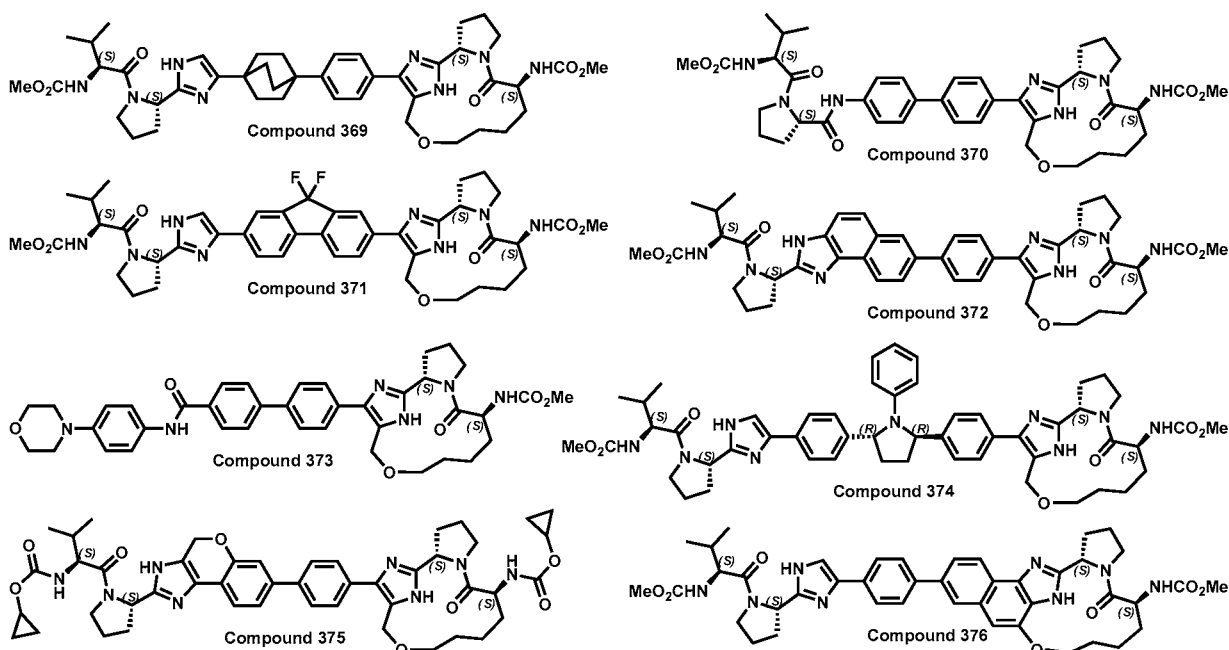


Table 12: Examples 369-376.



BIOLOGICAL ACTIVITY

5 1. HCV Replicon Cell Lines

HCV replicon cell lines (kindly provided by R. Bartenschlager) isolated from colonies as described by Lohman et al. (Lohman et al. (1999) Science 285: 110-113, expressly incorporated by reference in its entirety) and used for all experiments. The HCV replicon has the nucleic acid sequence set forth in EMBL Accession No.: AJ242651, the coding sequence of which is from nucleotides 1801 to 8406.

The coding sequence of the published HCV replicon was synthesized and subsequently assembled in a modified plasmid pBR322 (Promega, Madison, WI) using standard molecular biology techniques. One replicon cell line ("SGR 11-7") stably expresses HCV replicon RNA which consists of (i) the HCV 5'UTR fused to the first 12 amino acids of the capsid protein, (ii) the neomycin phosphotransferase gene (neo), (iii) the IRES from encephalomyocarditis virus (EMCV) and (iv) HCV NS2 to NS5B genes and the HCV 3'UTR. Another replicon cell line ("Huh-luc/neo-ET") described by Vrolijk et. al. (Vrolijk et. al. (2003) Journal of Virological Methods 110:201-209, expressly incorporated by reference in its entirety) stably expresses HCV replicon RNA which consists of (i) the HCV 5'UTR fused to the first 12 amino acids of the capsid protein, (ii) the firefly luciferase reporter gene, (iii) the ubiquitin gene, (iv) the neomycin phosphotransferase gene (neo), (v) the IRES from encephalomyocarditis virus (EMCV)

and (vi) HCV NS3 to NS5B genes that harbor cell culture adaptive mutations (E1202G, T1280I, K1846T) and the HCV 3'UTR.

These cell lines are maintained at 37°C, 5% CO₂, 100% relative humidity in DMEM (Cat# 11965-084, Invitrogen), with 10% fetal calf serum ("FCS", Invitrogen), 1% non-essential amino acids (Invitrogen), 1% of Glutamax (Invitrogen), 1% of 100X penicillin/streptomycin (Cat# 15140-122, Invitrogen) and Geneticin (Cat# 10131-027, Invitrogen) at 0.75 mg/ml or 0.5 mg/ml for 11-7 and Huh-luc/neo-ET cells, respectively.

2. HCV Replicon Assay - qRT-PCR

EC₅₀ values of single agent compounds were determined by HCV RNA detection using quantitative RT-PCR, according to the manufacturer's instructions, with a TAQMAN® One-Step RT-PCR Master Mix Reagents Kit (Cat# AB 4309169, Applied Biosystems) on an ABI Model 7500 thermocycler. EC₅₀ values of combinations are similarly determined by HCV RNA detection using quantitative RT-PCR. The TAQMAN primers to use for detecting and quantifying HCV RNA obtained from Integrated DNA Technologies. HCV RNA is normalized to GAPDH RNA levels in drug-treated cells, which is detected and quantified using the Human GAPDH Endogenous Control Mix (Applied Biosystems, AB 4310884E). Total cellular RNA is purified from 96-well plates using the RNAqueous 96 kit (Ambion, Cat# AM1812). Chemical agent cytotoxicity is evaluated using an MTS assay according to the manufacturer's directions (Promega).

3. HCV Replicon Assay - Luciferase

Since clinical drug resistance often develops in viral infections following single agent therapies, there is a need to assess the additive, antagonistic, or synergistic properties of combination therapies. We use the HCV replicon system to assess the potential use of the compound of the present invention or in combination therapies with Interferon alpha, cyclosporine analogs and inhibitors targeting other HCV proteins. The acute effects of a single or combinations of drugs are studied in the "Huh-luc/neo-ET" replicon with each chemical agent titrated in an X or Y direction in a 6 point two-fold dilution curve centered around the EC₅₀ of each drug. Briefly, replicon cells are seeded at 7,000 cells per well in 90 ul DMEM (without phenol red, Invitrogen Cat.# 31053-036) per well with 10% FCS, 1% non-essential amino acids, 1% of Glutamax and 1% of 100X penicillin/streptomycin and incubated overnight at 37°C, 5% CO₂, 100% relative humidity. 16-20h after seeding cells, test compounds previously solubilized and titrated in dimethyl sulfoxide ("DMSO") from each X plate and Y plate are diluted 1:100 in DMEM (without phenol red, Invitrogen Cat.# 31053-036) with 10% FCS, 1% non-essential amino

acids, 1% of Glutamax and 1% of 100X penicillin/streptomycin and added directly to the 96-well plate containing cells and growth medium at a 1:10 dilution for a final dilution of compound and DMSO of 1:1000 (0.2% DMSO final concentration). Drug treated cells are incubated at 37°C, 5% CO₂, 100% relative humidity for 72 hours before performing a

5 luciferase assay using 100 ul per well BriteLite Plus (Perkin Elmer) according to the manufacturer's instructions. Data analysis utilizes the method published by Prichard and Shipman (Antiviral Research, 1990. 14:181-205). Using this method, the combination data are analyzed for antagonistic, additive, or synergistic combination effects across the entire combination surface created by the diluted compounds in combination.

10 The compounds of the present invention may inhibit HCV by mechanisms in addition to or other than NS5A inhibition. In one embodiment the compounds of the present invention inhibit HCV replicon and in another embodiment the compounds of the present invention inhibit NS5A.

The compounds of the present invention can be effective against the HCV 1b genotype. It should also be understood that the compounds of the present invention can inhibit multiple genotypes of HCV. In one embodiment compound of the present invention are active against the 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, and 5a genotypes. Table 15 shows the EC₅₀ values of representative compounds of the present invention against the HCV 1b genotype from the above described qRT-PCR or luciferase assay. EC₅₀ ranges against HCV 1b are

20 as follows: A >1 nM; B 100-1000 nM; C < 100 pM.

Table 15: Genotype-1b replicon EC₅₀

Example	Range	EC ₅₀	Example	Range	EC ₅₀	Example	Range	EC ₅₀
83	C		258	C	14 pM	317	C	
318	B		322	C		333	C	83 pM
336	B	175 pM	344	C	47 pM	349	C	
353	C	23 pM	355	C		356	C	27 pM
359	A		366	C		368	C	

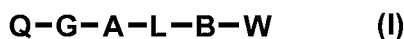
While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various

25 changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

CLAIMS

What is claimed:

1. A compound represented by Formula (I):



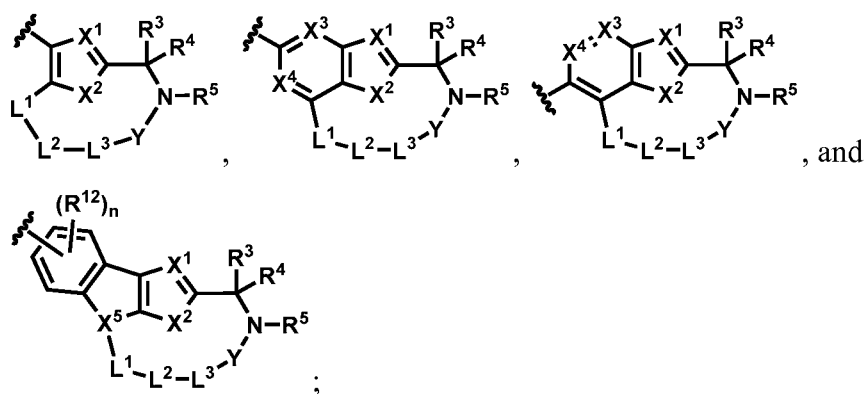
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A and B are each independently absent or a monocyclic or polycyclic group independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclic, C₃-C₈ cycloalkyl, and C₃-C₈ cycloalkenyl, each optionally substituted;

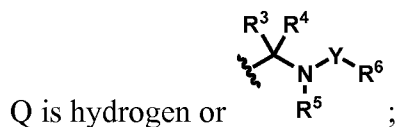
L is absent or an aliphatic group;

wherein at least one of A, B and L is present;

W is selected from the group consisting of:

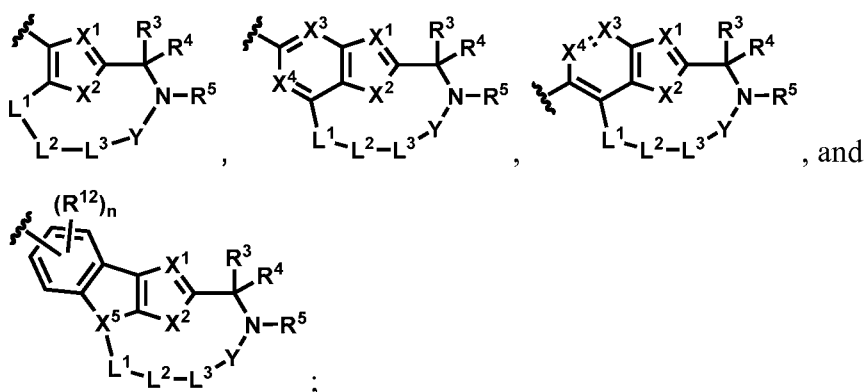


G is absent, -C(O)NH-, an optionally substituted 5-membered heteroaryl containing one or more nitrogen atoms, or an optionally substituted 5-membered heteroaryl fused to a mono- or bicyclic ring, wherein the mono- or bicyclic ring is aromatic or non-aromatic, wherein the mono- or bicyclic ring is attached to one of groups A, L and B and wherein the 5-membered heteroaryl contains one or more nitrogen atoms;



Q is hydrogen or

Alternatively, G and Q can be taken together to form a group selected from:



X^1 at each occurrence is independently N or $C(R^{11})$;

X^2 at each occurrence is independently $N(R^1)$, O or S;

5 X^3 and X^4 are each independently selected from N or $C(R^{12})$;

X^5 at each occurrence is independently N or a linear aliphatic group containing one to three carbon atoms and zero to two heteroatoms independently selected from O, N or S; wherein the said linear aliphatic group optionally contains one or two double bonds;

10 R^1 at each occurrence is independently hydrogen, hydroxy, $O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ or optionally substituted C_1-C_4 alkyl;

R^{11} at each occurrence is independently hydrogen, halogen or optionally substituted C_1-C_4 alkyl;

R^{12} at each occurrence is independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted C_1-C_4 alkyl, or $O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

15 n is 1, 2, or 3;

L^1 and L^3 at each occurrence are each independently an aliphatic group, or one of L^1 and L^3 is absent and the other of L^1 and L^3 is an aliphatic group;

20 L^2 at each occurrence is independently absent, or selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclic, C_3-C_8 cycloalkyl, and C_3-C_8 cycloalkenyl, each optionally substituted;

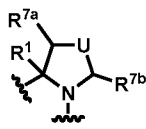
Y at each occurrence is independently $C(O)$ or $S(O)_2$;

wherein $-L^1-L^2-L^3-$ together form a linker of from 6 to 16 bond lengths;

25 R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C_1-C_8 alkyl, optionally substituted C_2-C_8 alkenyl, and optionally substituted C_3-C_8 cycloalkyl; alternatively, R^3 and R^4 can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form optionally substituted C_3-C_8 cycloalkyl or optionally substituted heterocyclic;

R^5 at each occurrence is independently hydrogen, optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, or optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl;

Alternatively R^3 , R^4 and R^5 are taken together with the carbon atom and nitrogen



atom to which they are attached to form

;

5 U is absent or independently selected from O, S, S(O), SO₂, NC(O)-(C₁-C₄ alkyl), C(O), protected carbonyl, OCH₂, OCH₂CH₂, SCH₂, SCH₂CH₂, C(R⁷)₂, C(R⁷)₂C(R⁷)₂, and C=C(R²)₂;

R^2 at each occurrence is independently hydrogen, halogen, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

10 R^7 at each occurrence is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, hydroxy, O(C₁-C₄ alkyl), S(C₁-C₄ alkyl), amino optionally substituted with one or two C_1 -C₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted C_1 -C₄ alkyl, and optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl;

Alternatively two geminal R^7 groups are taken together with the carbon atom to
15 which they are attached to form a spiro, optionally substituted 3- to 7-membered cyclic group selected from the group consisting of C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkenyl or 3- to 7-membered heterocyclic;

R^{7a} and R^{7b} at each occurrence are each independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted aryl, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl, and
20 optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl;

Alternatively, CHR^{7a}-U or CHR^{7b}-U are taken together to form a group selected from CH=CH, fused and optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl, fused and optionally substituted aryl, or fused and optionally substituted heterocyclic;

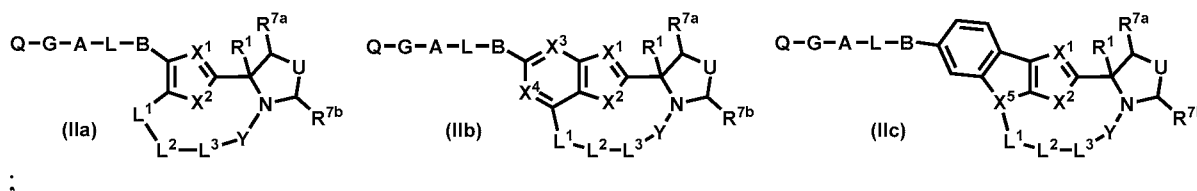
Yet alternatively, U, R^{7a} , and R^{7b} are taken together with the carbon atoms to
25 which they are attached to form a bridged, optionally substituted 4- to 7-membered cyclic group selected from the group consisting of C_4 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkenyl and 4- to 7-membered heterocyclic; and

R^6 at each occurrence is independently selected from the group consisting of O(C₁- C_8 alkyl), amino, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_3 - C_8
30 cycloalkenyl, heterocyclic, aryl, and heteroaryl, each optionally substituted.

2. The compound of claim 1, wherein L is selected from the group consisting of O, -NH-, -C(O)-, -C(O)NH-, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, and C₂-C₄ alkynyl, and -(C₁-C₄ alkyl)-NH-(C₁-C₄ alkyl)-, each optionally substituted; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

3. The compound of claim 1, represented by Formula (IIa), (IIb) or (IIc):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

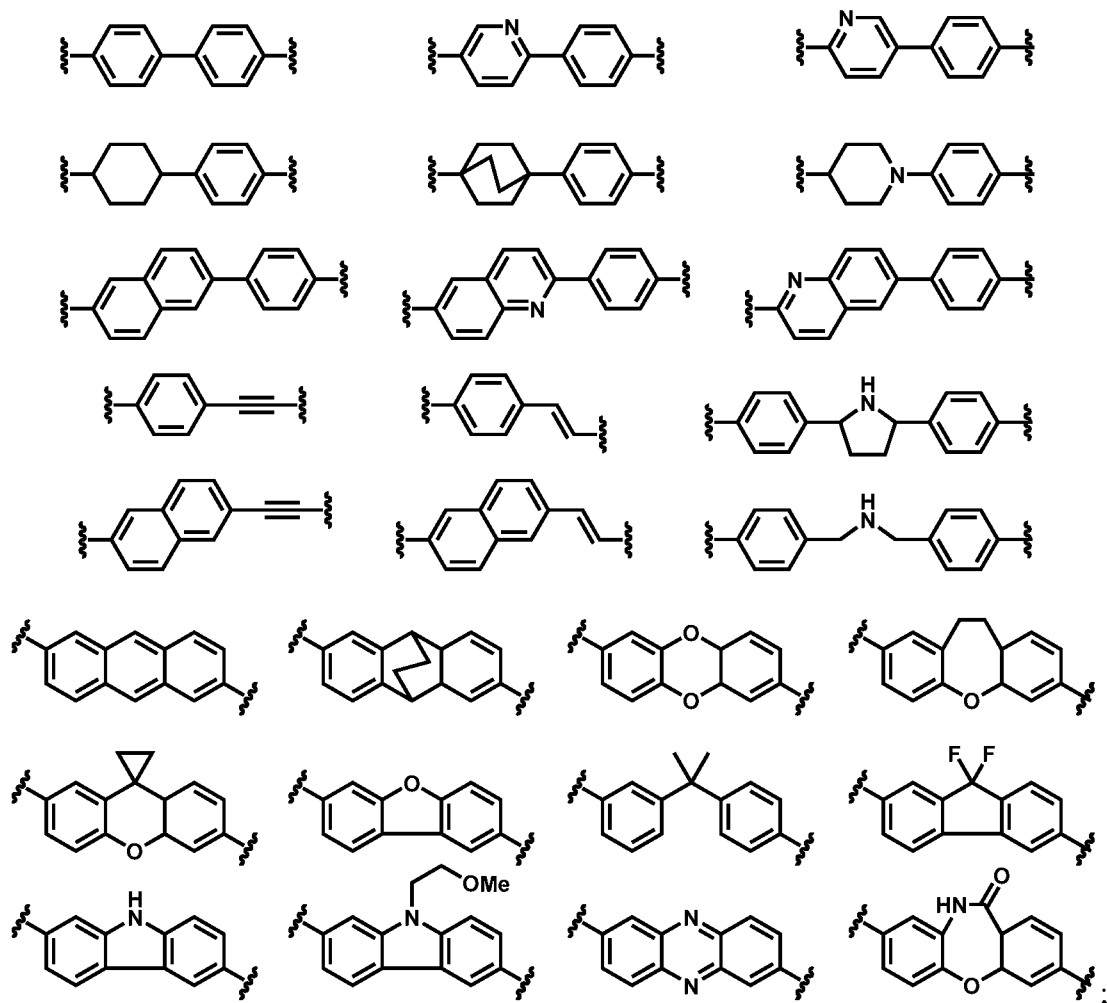
10

4. The compound of claim 3, wherein:

each L is absent or selected from the group consisting of O, -C(O)NH-, -(C₁-C₄ alkyl)-NH-(C₁-C₄ alkyl)-, heterocyclic, C₂-C₄ alkenyl, or C₂-C₄ alkynyl, each optionally substituted;

15

A and B are each independently absent, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl; or alternatively A, L and B are taken together to form a linker selected from one of the groups illustrated below:



wherein each of the above shown groups is each optionally substituted;

L^1 and L^3 at each occurrence are each independently a linear aliphatic group, or one of L^1 and L^3 is a linear aliphatic group and the other one of L^1 and L^3 is absent;

5 wherein $-L^1-L^2-L^3-$ together form a linker of from 6 to 14 bond lengths;

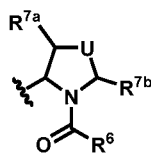
X^1 is N;

X^2 is NH, O, S or NMe;

X^3 is CH;

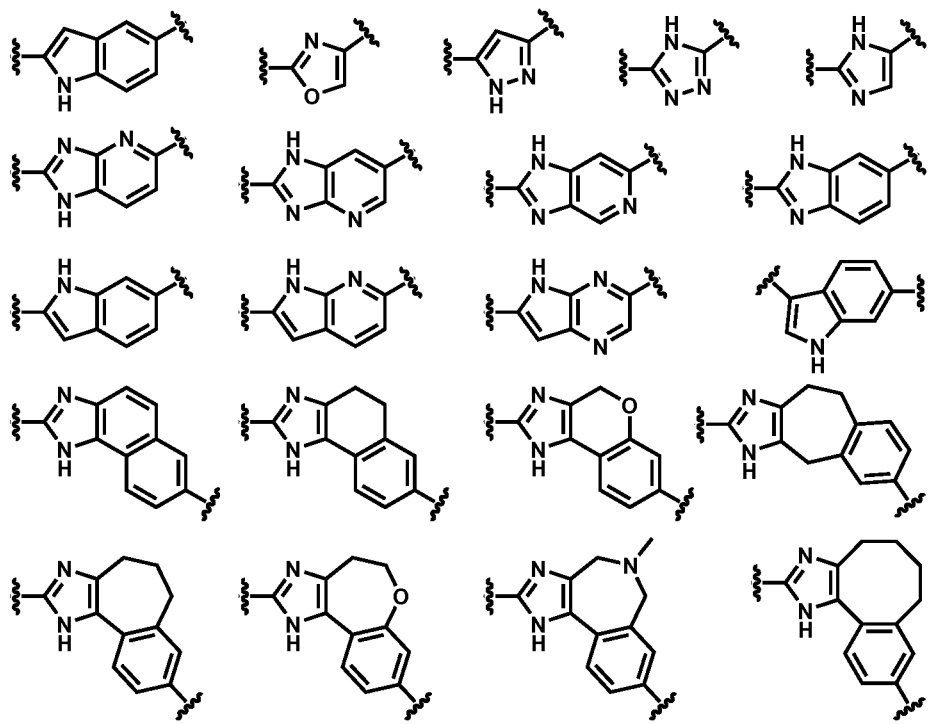
X^4 is CH; Y is C(O);

10 R^1 is hydrogen;



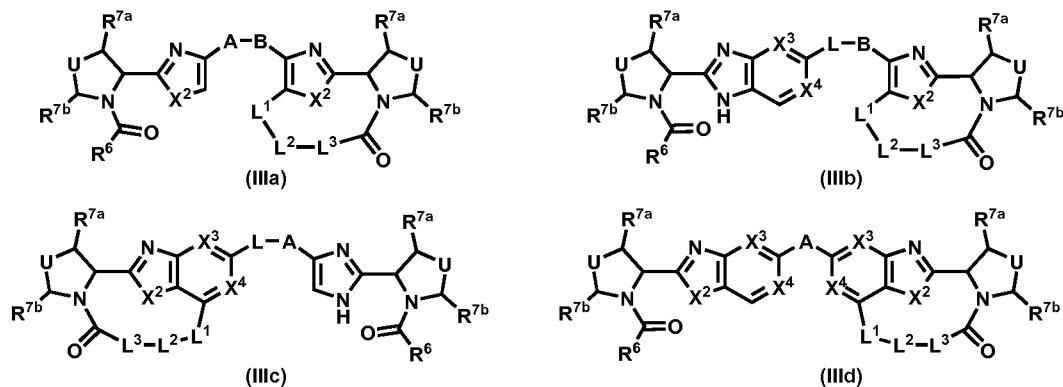
Q is hydrogen or ; and

G is absent, or selected from one of the groups illustrated below:



wherein each of the above shown heteroaryl groups is each optionally substituted; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 5. A compound of claim 1, represented by Formula (IIIa), (IIIb), (IIIc) or (IIId):



wherein:

R^6 is C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or $O(C_1$ - C_4 alkyl);

- 10 A and B are each independently phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted;

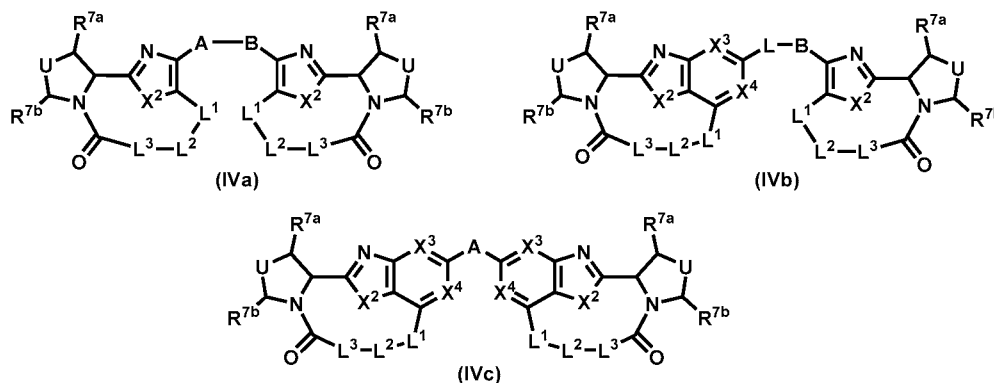
L is O, optionally substituted C_2 - C_4 alkenyl, or optionally substituted C_2 - C_4 alkynyl;

- 15 L^1 and L^3 at each occurrence are each independently a linear aliphatic group, or one of L^1 and L^3 is a linear aliphatic group and the other of L^1 and L^3 is absent;

X^3 and X^4 at each occurrence are each independently N or C(R^{12}); and

R^{12} at each occurrence is independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl or O(C_1 - C_4 alkyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 6. A compound of claim 1, represented by Formula (IVa), (IVb) or (IVc):



wherein:

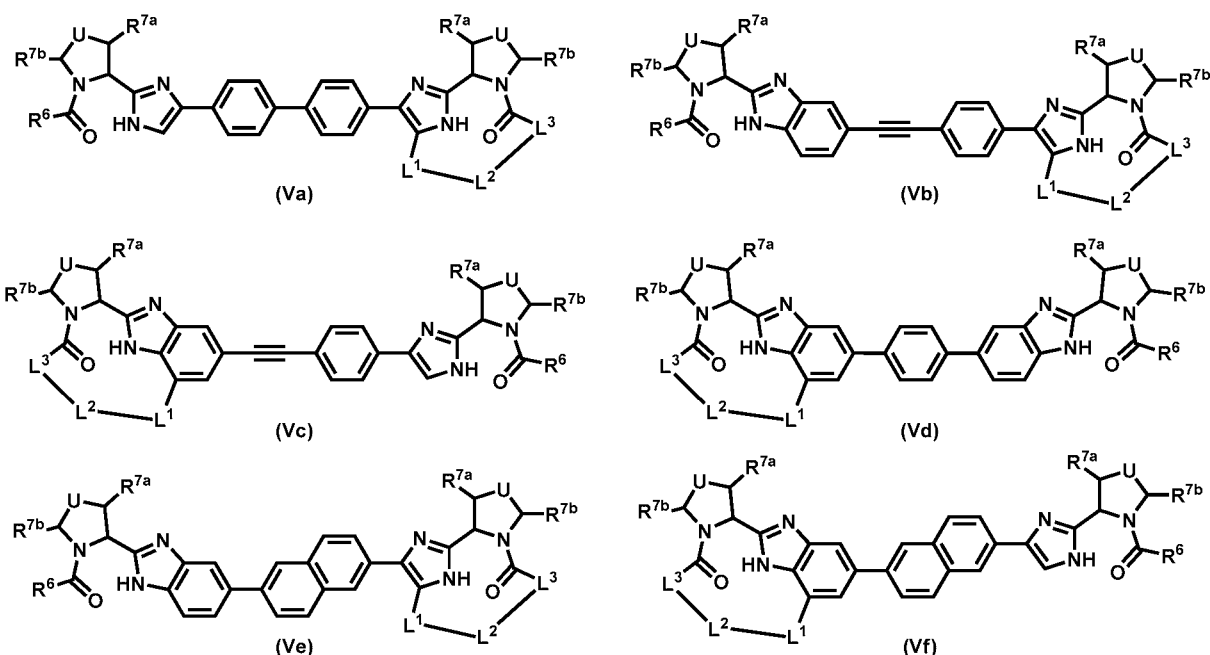
A and B are each independently phenyl, monocyclic heteroaryl, bicyclic aryl, or bicyclic heteroaryl, each optionally substituted;

- 10 L is O, optionally substituted C_2 - C_4 alkenyl, or optionally substituted C_2 - C_4 alkynyl; L^1 and L^3 at each occurrence are each independently a linear aliphatic group, or one of L^1 and L^3 a linear aliphatic group and the other one of L^1 and L^3 is absent;

X^3 and X^4 at each occurrence is each independently N or C(R^{12}); and

- 15 R^{12} at each occurrence is independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl or O(C_1 - C_4 alkyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound of claim 1, represented by Formula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), or (Vf):



wherein:

L^1 and L^3 at each occurrence are each independently a linear aliphatic group, or one of L^1 and L^3 is a linear aliphatic group and the other one of L^1 and L^3 is optionally absent;

5 R^6 is C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or $O(C_1$ - C_4 alkyl);

U at each occurrence is independently CH_2 , CHF , $CHMe$, CF_2 , $C=CH_2$, $C=CF_2$, and $C(R^7)_2$,

10 R^7 is hydrogen, halogen or optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl; alternatively the two geminal R^7 groups are taken together with the carbon to which they are attached to form a spiro, 3- to 7-membered, optionally substituted C_3 - C_7 cycloalkyl or optionally substituted 3- to 7- membered heterocyclic;

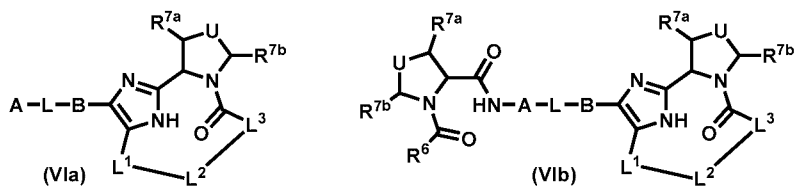
R^{7a} is hydrogen;

R^{7b} is hydrogen, methyl or optionally substituted C_3 - C_8 cycloalkyl;

15 or alternatively R^{7a} and U or U and R^{7b} are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a fused, optionally substituted cyclopropyl, and the other of R^{7b} or R^{7a} is hydrogen; or yet alternatively U , R^{7a} and R^{7b} are taken together with the carbon to which they are attached to form a bridged, optionally substituted C_4 - C_7 cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

8. A compound of claim 1, represented by Formula (VIa) or (VIb):



wherein

A and B are each independently an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

5 L is absent or optionally substituted C₂-C₄ alkenyl, or optionally substituted C₂-C₄ alkynyl;

L¹ and L³ at each occurrence are each independently a linear aliphatic group, or one of L¹ and L³ is a linear aliphatic group and the other one of L¹ and L³ is optionally absent;

R⁶ is C₁-C₈ alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or
 10 O(C₁-C₄ alkyl);

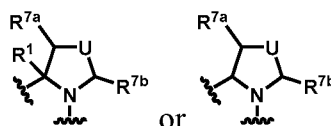
U at each occurrence is independently CH₂, CHF, CHMe, CF₂, C=CH₂, C=CF₂, or C(R⁷)₂,

R⁷ is hydrogen, halogen or optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl; alternatively the two geminal R⁷ groups are taken together with the carbon to which they are attached to
 15 form a spiro, 3- to 7-membered, optionally substituted C₃-C₇ cycloalkyl or optionally substituted 3- to 7-membered heterocyclic;

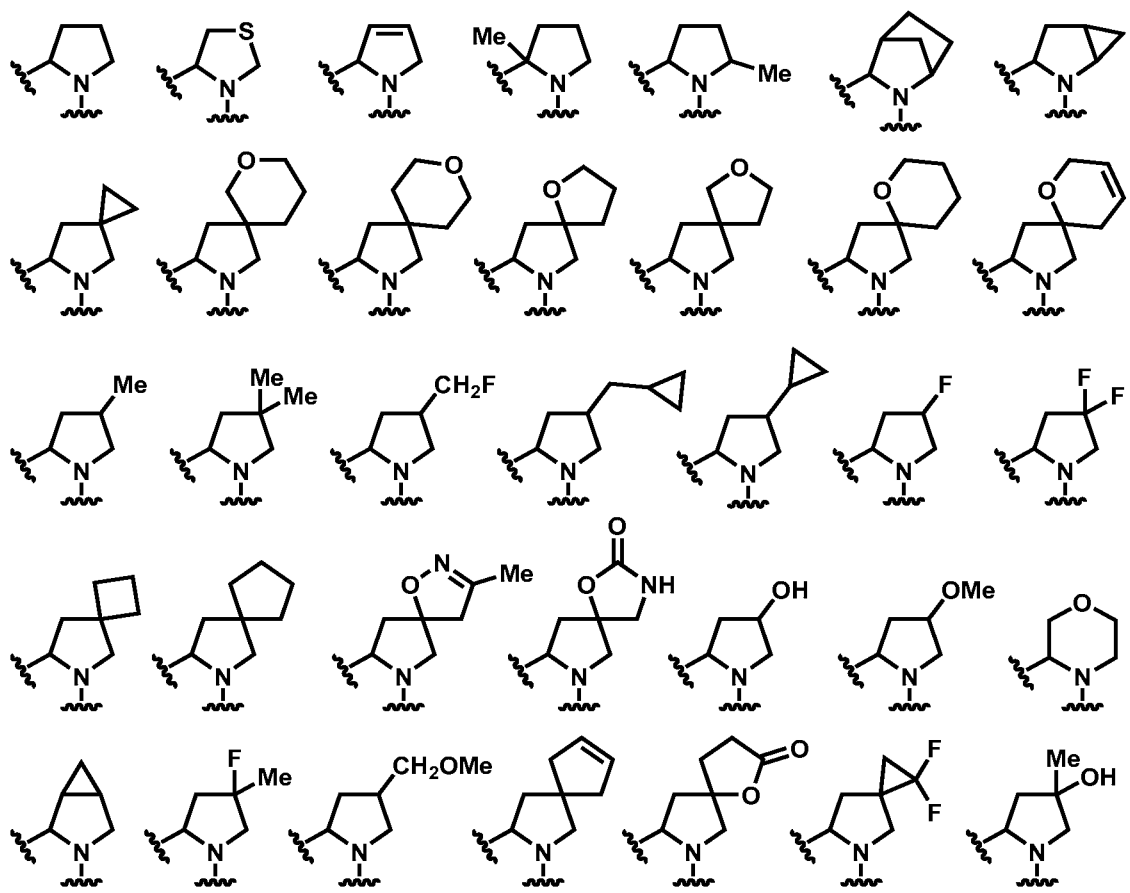
R^{7a} is hydrogen; and

R^{7b} is hydrogen, methyl or optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl;

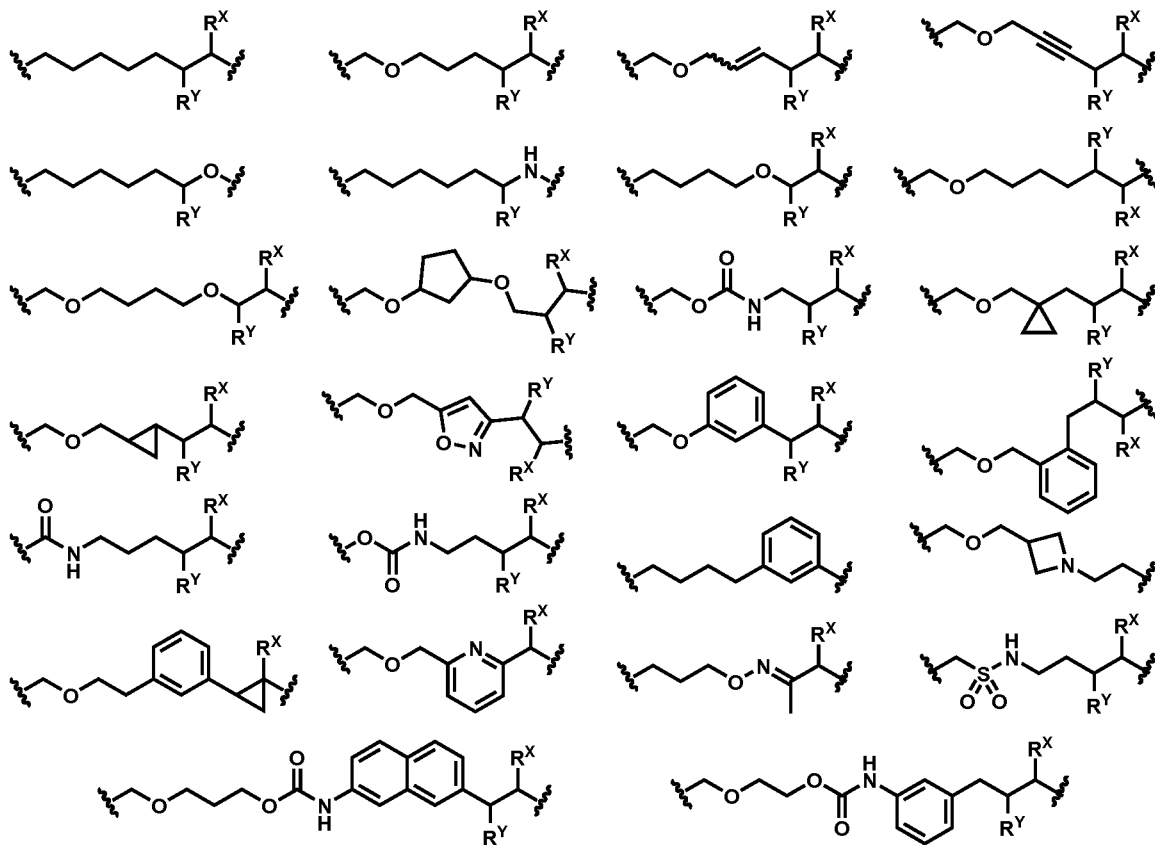
or alternatively R^{7a} and U or U and R^{7b} are taken together with the carbon atoms to
 20 which they are attached to form a fused, optionally substituted cyclopropyl, and the other of R^{7b} or R^{7a} is hydrogen; or yet alternatively, U, R^{7a} and R^{7b} are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a bridged, optionally substituted C₄-C₇ cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



25 9. The compound of claim 1, wherein or is selected from:



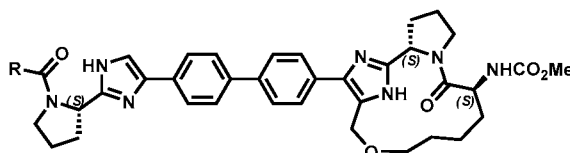
and $L^1-L^2-L^3$ is a linker of from 8 to 16 bond lengths and is selected from:



wherein R^X is hydrogen, amino, hydroxy, protected amino or $O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$; R^Y is hydrogen or optionally substituted C_1-C_8 alkyl; each of the above shown groups is further optionally substituted; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 10. The compound of claim 1 selected from the group of compounds 1-376 compiled in the following tables:

Compounds 1-219.

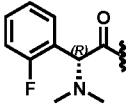
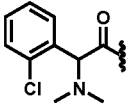
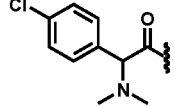
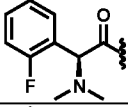
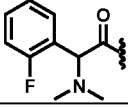
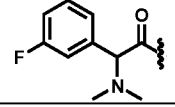
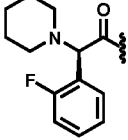
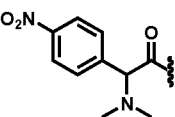
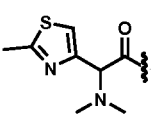
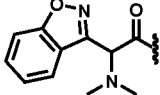
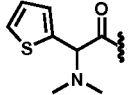
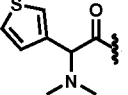
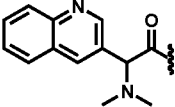
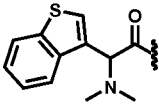
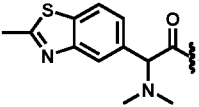
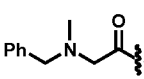
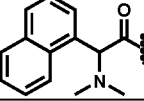
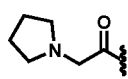
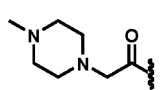
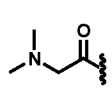
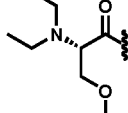
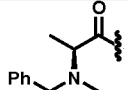
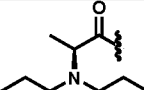
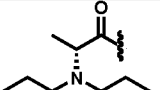
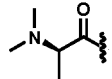
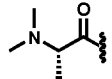
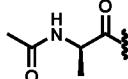
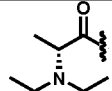
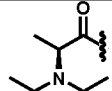
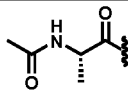
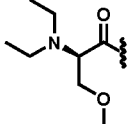
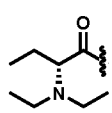
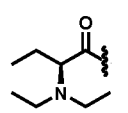
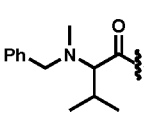
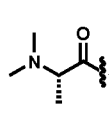
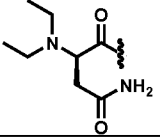
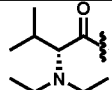
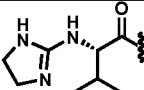
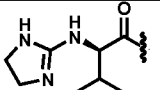
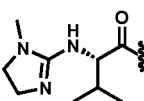
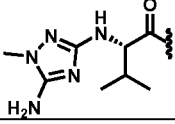
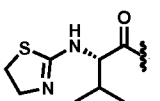
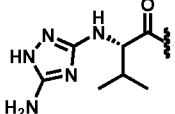
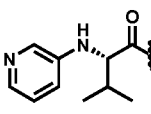
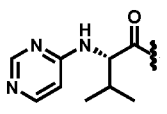
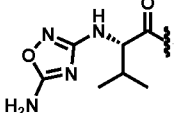
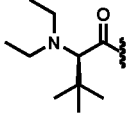
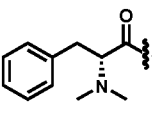


Entry		Entry		Entry	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

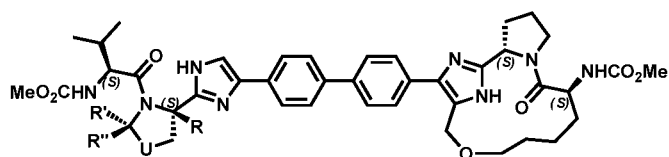
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	

121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	

163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	

211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

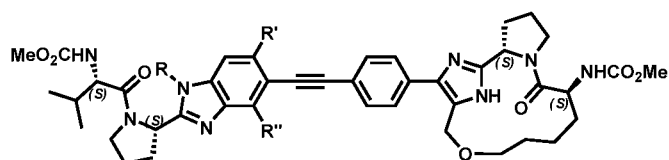
Compounds 220-229.



Entry	R	R'	R''	U	Entry	R	R'	R''	U
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	H	Me	H	CH ₂	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

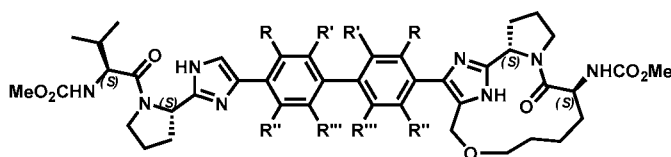
5

Compounds 230-239.



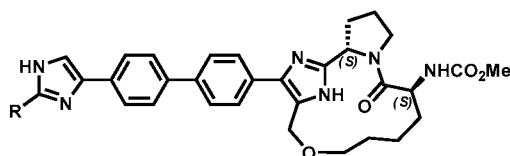
Entry	R	R'	R''	Entry	R	R'	R''
230	Me	H	H	231	H	CO ₂ Me	H
232	H	F	H	233	H	H	CO ₂ Me
234	H	H	F	235	H	OMe	H
236	H	Cl	H	237	H	H	OMe
238	H	H	Cl	239	H	CF ₃	H

Compounds 240-249.



Entry	R	R'	R''	R'''	Entry	R	R'	R''	R'''
240	F	H	H	H	241	F	F	H	H
242	Me	H	H	H	243	Me	Me	H	H
244	H	H	Me	Me	245	H	H	Et	Et
246	CF ₃	H	H	H	247	CF ₃	H	CF ₃	H
248	Cl	H	H	H	249	Cl	H	Cl	H

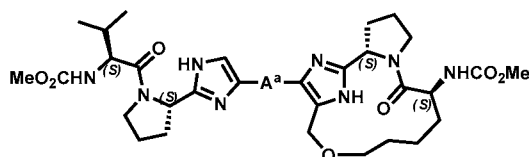
Compounds 250-264.



5

Entry	R	Entry	R	Entry	R
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

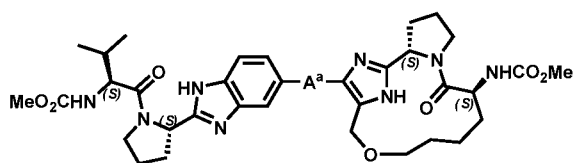
Compounds 265-282.



Entry	A ^a	Entry	A ^a	Entry	A ^a
265		266		267	

268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	

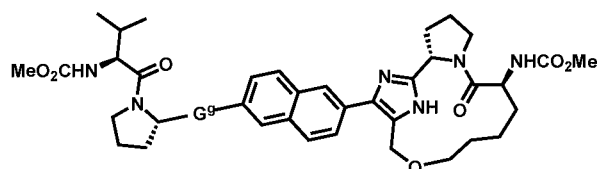
Compounds 283-303.



Entry	A ^a	Entry	A ^a	Entry	A ^a
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	

5

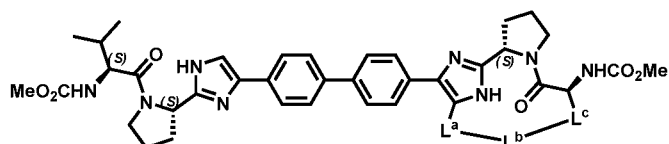
Compounds 304-315.



Entry	G ^g	Entry	G ^g	Entry	G ^g
304		305		306	

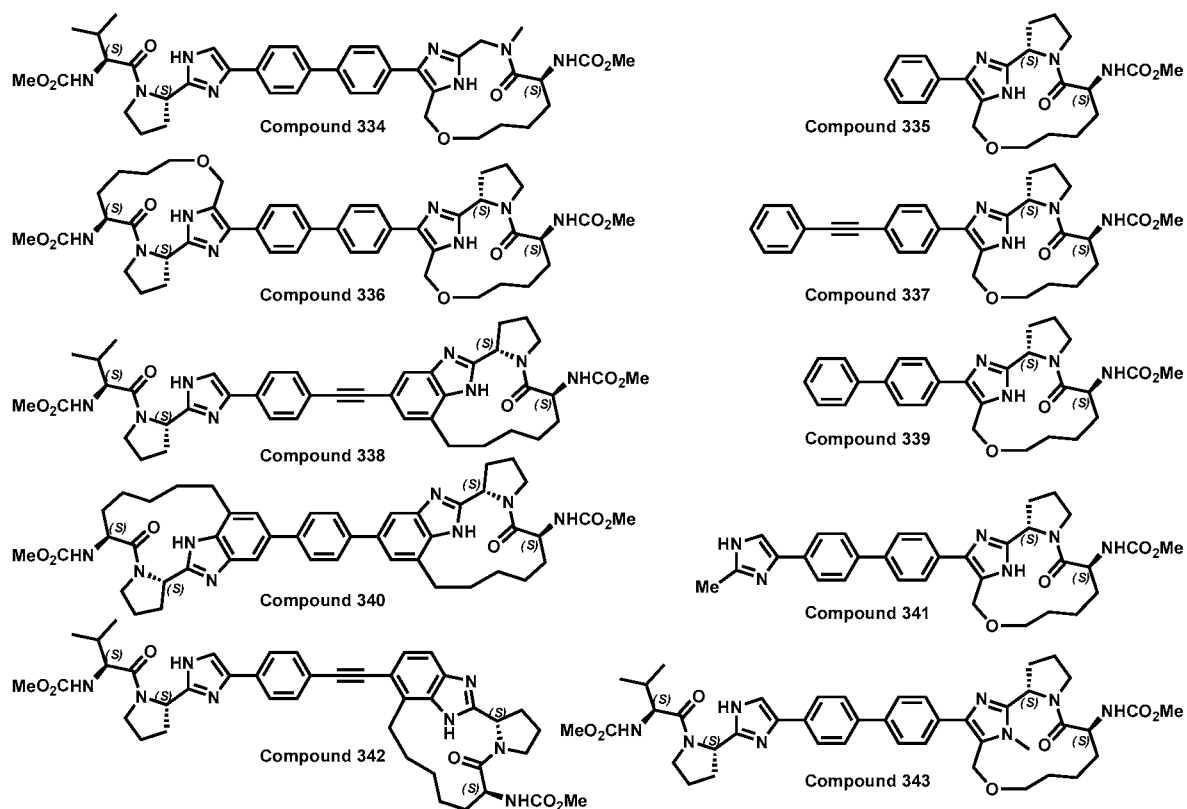
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

Compounds 316-333.



Entry	L ^a -L ^b -L ^c	Entry	L ^a -L ^b -L ^c	Entry	L ^a -L ^b -L ^c
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	

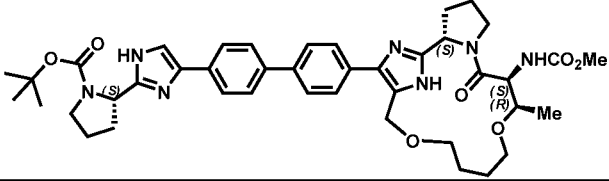
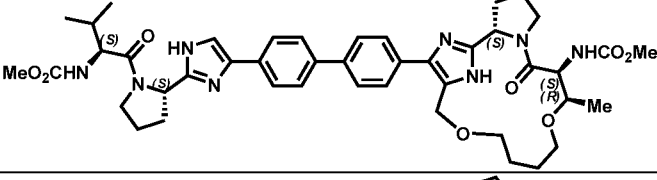
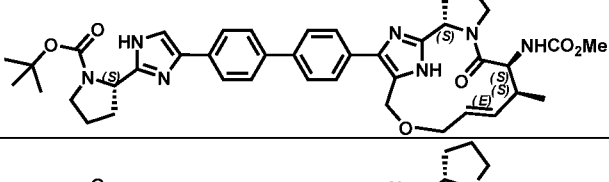
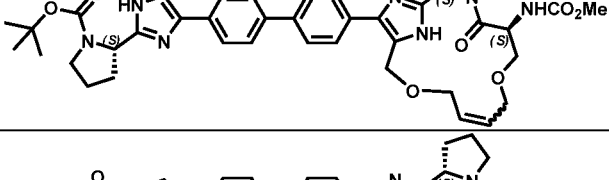
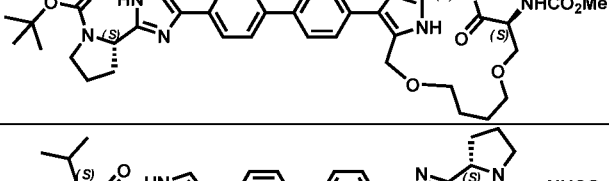
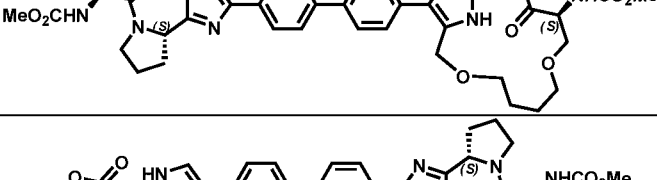
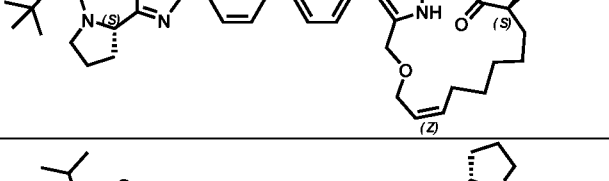
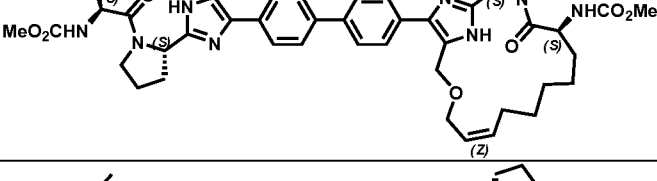
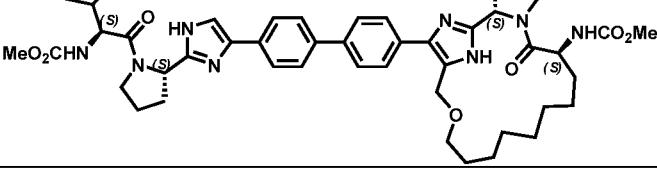
Compounds 334-343.



5

Compounds 344-368

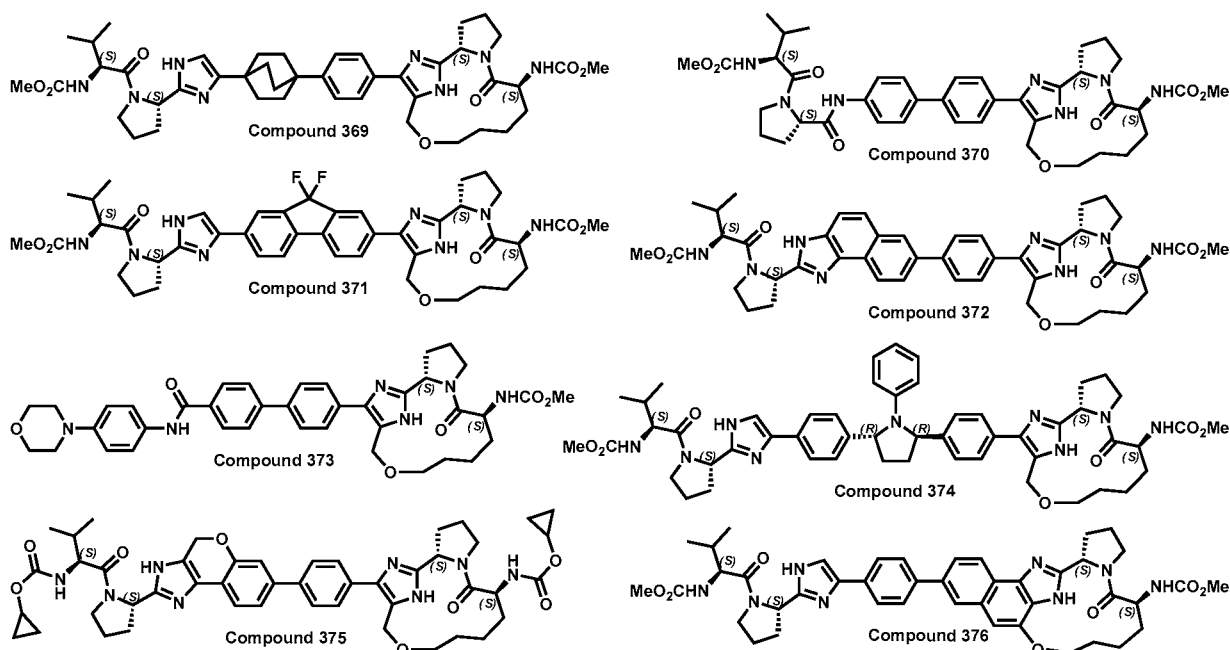
344	
345	
346	
347	

348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	

367	
368	

Compounds 369-376.



5

11. A pharmaceutical composition comprising a compound or a combination of compounds according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

10

12. A method of inhibiting the replication of an RNA-containing virus comprising contacting said virus with a therapeutically effective amount of a compound or combination of compounds of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

13. A method of treating or preventing infection caused by an RNA-containing virus comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective

amount of a compound or combination of compounds of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The method of claim 12, wherein the RNA-containing virus is hepatitis C virus.

5

15. The method of claim 12, further comprising the step of co-administering one or more agents selected from the group consisting of a host immune modulator and an antiviral agent, or a combination thereof.

10 16. The method of claim 14, wherein the host immune modulator is selected from the group consisting of interferon-alpha, pegylated-interferon-alpha, interferon-beta, interferon-gamma, consensus interferon, a cytokine, and a vaccine.

15 17. The method of claim 14, wherein the antiviral agents inhibit replication of HCV by inhibiting host cellular functions associated with viral replication.

18. The method of claim 14, wherein the antiviral agents inhibit the replication of HCV by targeting proteins of the viral genome.

20 19. The method of claim 14, wherein said antiviral agent is an inhibitor of a HCV viral protein, a replication process or a combination thereof, wherein said targeting protein or replication process is selected from the group consisting of helicase, protease, polymerase, metalloprotease, NS4A, NS4B, NS5A, assembly, entry, and IRES.

25 20. The method of claim 12, further comprising the step of co-administering an agent or combination of agents that treat or alleviate symptoms of HCV infection selected from cirrhosis and inflammation of the liver.

30 21. The method of claim 12, further comprising the step of co-administering one or more agents that treat patients for disease caused by hepatitis B (HBV) infection.

22. The method of claim 12, further comprising the step of co-administering one or more agents that treat patients for disease caused by human immunodeficiency virus (HIV) infection.

23. The pharmaceutical composition of claim 10, further comprising an agent selected from interferon, pegylated interferon, ribavirin, amantadine, an HCV protease inhibitor, an HCV polymerase inhibitor, an HCV helicase inhibitor, or an internal ribosome entry site inhibitor.

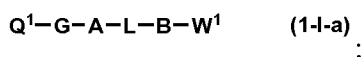
24. The composition of claim 10, further comprising a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. The composition of claim 23, wherein the cytochrome P450 monooxygenase inhibitor is ritonavir.

26. A method of treating hepatitis C infection in a subject in need thereof comprising co-administering to said subject a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

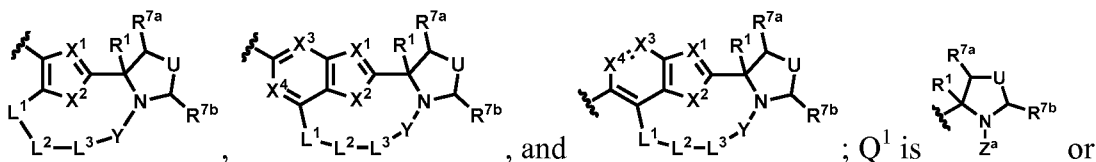
27. A process of making a compound according to any one of claims 1 to 9 comprising:

i) preparing a compound of Formula (1-I-a):



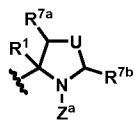
via a transition-metal catalyzed cross-coupling reaction, ring-closure metathesis or other intramolecular ring-closure reaction such as various type of Diels-Alder reaction, amide (lactam) formation, reductive amination, oximation, ester formation (lactonization), carbamate or urea formation; wherein:

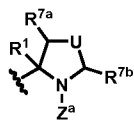
W^1 is independently selected from the group consisting of:

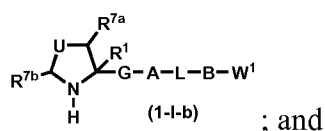


hydrogen; or Q^1 and G are taken together to form W^1 ; X^3 and X^4 at each occurrence are each independently N or C(R^{12}); and R^{12} at each occurrence is independently hydrogen, halogen, hydroxy, optionally substituted C_1 - C_4 alkyl or $O(C_1$ - C_4 alkyl); Z^a is

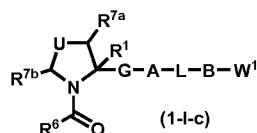
independently an amino protecting group or $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$; wherein R^6 is $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl optionally substituted with amino, hydroxy, protected amino, or $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$; and A, B, G, L, U, X^1 , X^2 , L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^{7a} and R^{7b} are as defined in claim 1;



ii) when Q^1 is , wherein Z^a is an amino protecting group, selectively deprotecting a compound of Formula (1-I-a) to give the corresponding amine of Formula (1-I-b):



iii) Capping the released amino group of a compound of Formula (1-I-b) with $\text{LG}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, wherein LG is a leaving group; to give the compound of Formula (1-I-c):



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/22401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/00 (2011.01)

USPC - 514/210.16

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)

USPC: 514/210.16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/210.14, 256, 253.03, 291, 299; 544/127, 328, 362 (text search) Find search terms below

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, Patentscope, SureChem

Hepatitis C, HCV, antiviral, macrocycl\$, macrolide, imidazol\$, \$imidazol\$, pyrrolidin\$, \$pyrrolidin\$, biphenyl, bipyridyl, biaryl, biheteroaryl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0068140 A1 (BACHAND et al.) 12 March 2009 (12.03.2009) para [0002], [0080]-[0087],[0214]-[0215], [0411]	1-27
Y	WO 2009/079353 A1 (GAI et al.) 25 June 2009 (25.06.2009) pg 1, ln 11-15; pg 8, Table 1; pg 19, ln 21 to pg 20, ln 20; pg 41, ln 1-11	1-27
Y	US 2005/0153877 A1 (MIAO et al.) 14 July 2005 (14.07.2005) para [0002], [0011], [0014]-[0031], [0426]	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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

12 March 2011 (12.03.2011)

Date of mailing of the international search report

28 MAR 2011

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

SOLICITUD RELACIONADA

5 Esta solicitud se relaciona con la Solicitud Provisional EE.UU No. de serie 61/297, 918 presentada el 25 de enero de 2010 y la Solicitud Provisional No. de serie 61/314. 304 presentada el 16 de marzo de 2010. La totalidad de las enseñanzas de las solicitudes anteriores se incorporan en la presente como referencia.

CAMPO TÉCNICO

10 La presente invención se refiere a nuevos agentes antivirales. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), composiciones que comprenden dichos compuestos, métodos para inhibir la replicación viral del VHC, métodos para tratar o prevenir la infección por VHC, y procesos para la fabricación de los compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La infección por VHC es una causa importante de enfermedad hepática humana en todo el mundo. En Estados Unidos, se estima que 4.5 millones de estadounidenses están infectados crónicamente con el VHC. Aunque sólo el 30% de las infecciones agudas son sintomáticas, más del 85% de las personas infectadas desarrollan una infección crónica y persistente. Los costos del tratamiento para la infección por VHC se han estimado en \$5.460 millones para EE.UU. en 1997.

20 En todo el mundo se estima que más de 200 millones de personas están infectadas crónicamente. La infección por VHC es responsable de un 40- 60% de todas las enfermedades hepáticas crónicas y 30% de todos los trasplantes de hígado. La infección crónica por VHC representa el 30% de todas las cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal, y el cáncer de hígado en EE.UU. El CDC estima que el número de muertes por VHC mínimo se incrementará a 38.000/año para el

25 año 2010.

Debido al alto grado de variabilidad en los antígenos de superficie viral, la existencia de múltiples genotipos virales, y la especificidad demostrada de la inmunidad, es poco probable el desarrollo de una vacuna exitosa en un futuro próximo. El alfa- interferón (solo o en

combinación con ribavirina) ha sido ampliamente utilizado desde su aprobación para el tratamiento de infección crónica por VHC. Sin embargo, efectos secundarios adversos son comúnmente asociados con este tratamiento: síntomas de tipo gripal, leucopenia, trombocitopenia, depresión por interferón, así como anemia inducida por ribavirina (Lindsay, KL (1997) *Hepatology* 26 (Suppl 1): 71S- 77S). Esta terapia sigue siendo menos eficaz contra las infecciones causadas por el genotipo de VHC 1 (que constituye aproximadamente el 75% de todas las infecciones por VHC en los mercados desarrollados) en comparación con las infecciones causadas por los otros 5 genotipos principales. Desafortunadamente, solamente ~ 50-80% de los pacientes responden a este tratamiento (medido por una reducción en los niveles de ARN del VHC en suero y la normalización de las enzimas hepáticas) y, de los que responden, 50- 70% recaen dentro de los 6 meses de la interrupción del tratamiento. Recientemente, con la introducción del interferón pegilado (Peg- IFN), las tasas de respuesta inicial y sostenida han mejorado sustancialmente, y el tratamiento de combinación de interferón pegilado con ribavirina constituye el estándar de oro en terapias. Sin embargo, los efectos secundarios asociados con la terapia combinada y la respuesta deteriorada en pacientes con el genotipo 1 presentan oportunidades de mejoría en el manejo de esta enfermedad.

Primero identificado por clonación molecular en 1989 (Choo, QL et al (1989) *Science* 244:359- 362), el VHC es ahora ampliamente aceptado como el agente causal más frecuente de la hepatitis no- A, no- B (NANBH) después de la transfusión, (Kuo, Get al (1989) *Science* 244:362- 364). Debido a su estructura del genoma y homología de secuencia, este virus fue asignado como un nuevo género de la familia *Flaviviridae*. Al igual que los otros miembros de la *Flaviviridae*, como flavivirus (ej., virus de la fiebre amarilla, y virus del dengue tipos 1- 4) y pestivirus (por ejemplo, el virus de la diarrea viral bovina, virus de la enfermedad de la frontera, y el virus de la peste porcina clásica) (Choo, QL y otros (1989) *Science* 244:359- 362; Proc Miller, RH y RH Purcell (1990) *Natl Acad Sci EE.UU.* 87:2057- 2061), el VHC es un virus encapsulado que contiene una molécula de ARN única hebra de polaridad positiva. El genoma del VHC tiene aproximadamente 9.6 kilobases (kb) con una una larga y altamente conservada región no traducida 5' no taponada de aproximadamente 340 bases que funciona como un sitio de entrada interna al ribosoma (IRES) (Wang CY ' un seudonudo de ARN es un elemento estructural esencial del sitio de entrada interna al ribosoma ubicado dentro del ARN de la región no codificadora 5' del virus de la hepatitis C- Una publicación de la Sociedad de ARN. 1 (5):

526- 537, 1995 julio). Este elemento es seguido por una región que codifica un único y largo marco abierto de lectura (ORF) que codifica un polipéptido de ~ 3000 aminoácidos que comprenden proteínas virales tanto estructurales como no estructurales.

Tras la entrada en el citoplasma de la célula, este ARN se traduce directamente en un polipéptido de ~ 3000 aminoácidos comprendiendo proteínas virales estructurales y no estructurales. Este polipéptido grande es posteriormente procesado en las proteínas estructurales y no estructurales individuales mediante una combinación de proteinasas viralmente codificadas por el huésped (Rice, CM (1996) en B.N Fields, D.M. Knipe y P.M. Howley (eds.) *Virology* segunda edición, P931- 960; Raven Press, NY). Hay tres proteínas estructurales, C, E1 y E2. La proteína P7 es de función desconocida y está compuesta de una secuencia muy variable. Hay varias proteínas no estructurales. NS2 es una metaloproteinasa dependiente de cinc que funciona en conjunción con una porción de la proteína NS3. NS3 incorpora dos funciones catalíticas (aparte de su asociación con NS2): una proteasa de serina en el extremo N- terminal, que requiere NS4A como un cofactor, y una función helicasa ATP- asa- dependiente en el extremo carboxilo. NS4A es un cofactor estrechamente asociado pero no covalente de la proteasa de serina. NS5A es una fosfoproteína de anclaje a la membrana que se observa en las formas basalmente fosforiladas (56 kDa) e hiperfosforiladas (58 kDa). Si bien su función no ha sido completamente elucidada, se cree que NS5A es importante en la replicación viral. La proteína NS5B (591 aminoácidos, 65 kDa) del VHC (Behrens, SE (1996) *EMBO J.* 15:1 2- 22) codifica una actividad de la ARN polimerasa ARN- dependiente (RdRp, por su sigla en inglés) y contiene motivos canónicos presentes en otras polimerasas virales de ARN. La proteína NS5B está bastante bien conservada, tanto intra- típicamente (~ 95- 98% de identidad aminoácida entre aislados 1b) como inter- típicamente (~ 85% identidad aminoácida entre aislados del genotipo 1a y 1b). La esencialidad de la actividad del VHC NS5B RdRP para la generación de viriones de progenie infecciosa ha sido formalmente demostrada en chimpancés (A.A. Kolykhalov (2000) *Journal of Virology*, 74 (4):. 2046- 2051). Por lo tanto, la inhibición de la actividad de NS5B RdRp (inhibición de la replicación del ARN) se prevé que sea útil para tratar infección por VHC.

Seguendo el codón de terminación en el extremo del ORF largo, hay un NTR 3' que a grandes rasgos se compone de tres regiones: una región de 40 bases aproximadamente que está mal conservada entre los distintos genotipos, un tracto de poli(U)/polipirimidina, y un elemento altamente conservado de 98 bases también denominado la “cola 3’- X” *J. Virology* 70:3363-

3371; Tanaka, T. (1995) Biochem Biophys Res Commun 215:744- 749; Tanaka, T. (1996) J. Virology 70:3307- 3312; Yamada, N. (1996) Virology 223:255- 261). Se predice que el NTR 3' forma una estructura estable secundaria que es esencial para el crecimiento de VHC en chimpancés y se cree que funciona en la iniciación y la regulación de la replicación del ARN viral.

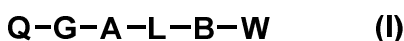
Se desean compuestos útiles para el tratamiento de pacientes infectados por VHC los cuales inhiben selectivamente la replicación viral de VHC. En particular, se desean compuestos que son eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A del VHC se describe, por ejemplo, en Tan, S.- L., Katzel, MG Virology 2001, 284, 1, y en Rice, C.M. Nature 2005, 435, 374.

Basado en lo anterior, existe una importante necesidad de identificar compuestos con la capacidad de inhibir VHC.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos antivirales representados aquí más adelante, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y métodos para el tratamiento o profilaxis de infección viral (especialmente VHC) en un sujeto necesitado de dicho tratamiento con dichos compuestos. Los compuestos de la presente invención interfieren con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y también son útiles como agentes antivirales.

En su aspecto principal, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



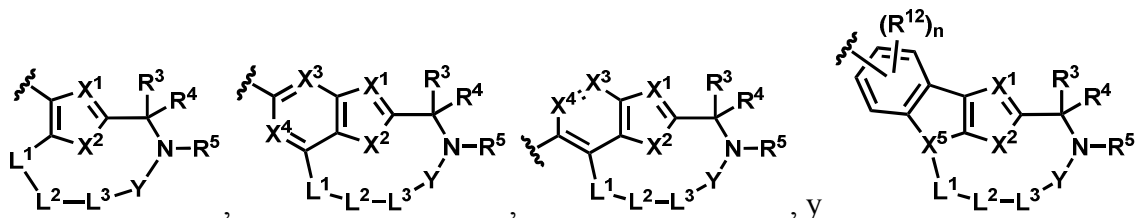
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A y B están cada uno independientemente ausentes, o son un grupo monocíclico o policíclico independientemente seleccionado del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, C₃- C₈ cicloalquilo y C₃- C₈ cicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido; preferiblemente, A y B son cada uno independientemente arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

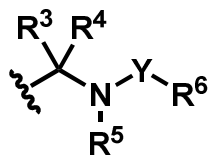
L está ausente o es un grupo alifático, preferiblemente, L se selecciona del grupo que consta de O,- NH- ,- C (O)- ,- C (O) NH- , C₁- C₄alquilo, C₂- C₄alquenilo, C₂- C₄ alquinilo,- (C₁- C₄ alquilo)- N (R)- (C₁- C₄ alquilo)- , y heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido;

en donde al menos uno de A, B y L está presente;

W se selecciona del grupo que consta de:

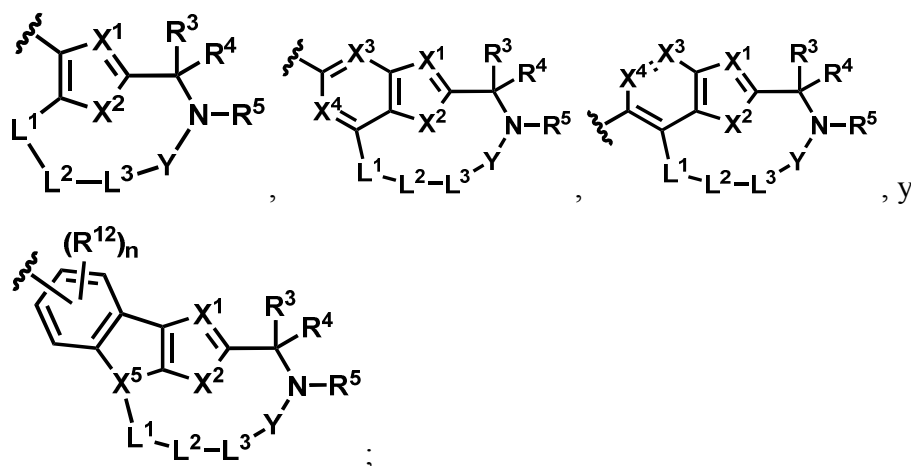


- 5 G es ausente, -C(O)NH-, un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos nitrógeno, o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido fusionado a un anillo mono o bicíclico, en donde el anillo mono o bicíclico es aromático o no aromático, en donde el anillo mono o bicíclico está unido a uno de los grupos A, L y B y en donde el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o más átomos de nitrógeno; preferiblemente, G es imidazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido u
- 10 imidazopiridilo opcionalmente sustituido;



Q es hidrógeno o

Alternativamente, G y Q pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado a partir de:



- 15 X^1 en cada ocurrencia es independientemente N o C (R^{11}); preferiblemente, X^1 es N;
 X^2 en cada ocurrencia es independientemente N (R^1), O o S; preferiblemente, X^2 es NH;
 X^3 y X^4 son cada uno independientemente N o C (R^{12}); preferiblemente, X^3 y X^4 son cada uno independientemente CH;

X^5 en cada ocurrencia es independientemente N o un grupo alifático lineal que consta de uno a tres átomos de carbono y de cero a dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O, N y S; en donde dicho grupo alifático lineal contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles; en otra realización, X^5 en cada ocurrencia es independientemente N, C_1 - C_3

5 alquilenilo, C_2 - C_3 alquenileno, o C_2 - C_3 alquinileno; en aún otra realización, X^5 en cada ocurrencia es independientemente C_1 - C_3 alquenileno, C_2 - C_3 alquenileno, o C_2 - C_3 alquinileno;

R^1 en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, hidroxilo, O (C_1 - C_4 alquilo) o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

10 R^{11} en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

R^{12} en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, ó O (C_1 - C_4 alquilo);

n es 1, 2, ó 3;

15 L^1 y L^3 en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático, o uno de L^1 y L^3 está ausente y el otro de L^1 y L^3 es un grupo alifático, preferiblemente, L^1 y L^3 en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático lineal o uno de L^1 y L^3 está ausente y el otro de L^1 y L^3 es un grupo alifático lineal;

20 L^2 en cada ocurrencia está independientemente ausente, o se selecciona a partir del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_3 - C_8 cicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido;

Y en cada ocurrencia es independientemente C (O) o S (O)₂; preferiblemente, Y es C (O);

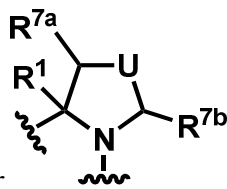
en donde- L^1 - L^2 - L^3 - juntos forman un enlazador, preferiblemente,- L^1 - L^2 - L^3 - juntos forman un enlazador de 6 a 16 longitudes de enlace;

25 R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_8 alquenilo opcionalmente sustituido, y C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; preferiblemente hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido; alternatively, R^3 y R^4 se pueden tomar junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido o

30 heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^5 es independientemente hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido, o C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; preferiblemente hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

Alternativamente R^3 , R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de



5 nitrógeno al cual están unidos para formar ;

U está ausente o se selecciona independientemente a partir de O, S, S (O), SO_2 , NC (O)- (C_1 - C_4 alquilo), C (O), carbonilo protegido, OCH_2 , OCH_2CH_2 , SCH_2 , SCH_2CH_2 , $C(R^7)_2$, $C(R^7)_2 C(R^7)_2$, y $C=C(R^2)_2$; preferiblemente CH_2 , $C=N-OMe$, o $C=CH_2$;

10 R^2 en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 R^7 en cada ocurrencia se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, O (C_1 - C_4 alquilo), S (C_1 - C_4 alquilo), amino opcionalmente sustituido con uno o dos C_1 - C_4 alquilos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, y C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; preferiblemente, R^7 es hidrógeno, halógeno, metilo o ciclopropilo;

20 Alternativamente dos grupos R^7 geminales se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo espiro cíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consta de C_3 - C_7 cicloalquilo, C_3 - C_7 cicloalqueno o un anillo heterocíclico de 3 a 7- miembros; preferiblemente, R^7 es espiro y ciclopropilo opcionalmente sustituido;

25 R^{7a} y R^{7b} en cada ocurrencia se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, y C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; preferiblemente, R^{7a} y R^{7b} en cada ocurrencia son cada uno independientemente hidrógeno, ciclopropilo, o metilo;

Alternativamente, $CHR^{7a}-U$ o $CHR^{7b}-U$ se toman juntos para formar un grupo seleccionado entre $CH=CH$, C_3 - C_8 cicloalquilo fusionado y opcionalmente sustituido, arilo fusionado y opcionalmente sustituido, o heterocíclico fusionado y opcionalmente sustituido;

preferiblemente, CHR^{7a} -U o CHR^{7b} -U se toman juntos para formar un ciclopropilo fusionado y opcionalmente sustituido;

Aún alternativamente, U, R^{7a} , y R^{7b} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un grupo cíclico, puenteado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consta de C_4 - C_7 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquenilo y un heterocíclico de 4 a 7 miembros; preferiblemente, U, R^{7a} , y R^{7b} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un ciclopentilo puenteado, y

R^6 en cada ocurrencia se selecciona independientemente del grupo que consta de O (C_1 - C_8 alquilo), amino, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_8 cicloalquenilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; preferiblemente, R^6 en cada ocurrencia es independientemente C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido; más preferiblemente, R^6 en cada ocurrencia es independientemente C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O (C_1 - C_4 alquilo).

Cada grupo preferido indicado anteriormente puede tomarse en combinación con uno, cualquiera o todos los otros grupos preferidos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Particularmente, esta invención está dirigida a métodos para inhibir la replicación del HCV.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Particularmente, esta invención está dirigida a métodos para tratar o prevenir la infección causada por HCV.

Sin embargo, otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención, o una de sal terapéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente a continuación, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la infección causada por un virus que contiene ARN, específicamente contra el VHC.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se ilustró anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la invención tienen utilidad en la inhibición de la replicación del virus que contiene ARN, incluyendo, por ejemplo, VHC. Otros compuestos útiles para inhibir la replicación de virus que contienen ARN y/o para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHC se han descrito en la Solicitud EE.UU. copendiente N ° de Serie 12/702, 673 presentada 09 de febrero 2010 titulada "Derivados Enlazados de Dibenzimidazol"; la Solicitud EE.UU. No. de serie 12/702, 692 presentada en Febrero 09 de 2010 titulada "Derivados Enlazados de Dibenzimidazol"; Solicitud de EE.UU. No. de serie 12/702, 802 presentada en febrero 09 de 2010 titulada "Derivados Enlazados de Dibenzimidazol"; Solicitud EE.UU. No. de Serie 12/707. 190 presentada Febrero 17 de 2010, titulada "Antivirales Enlazados de Diimidazol"; Solicitud EE.UU. No. de Serie 12/707. 200 presentada en Febrero 17 de 2010 titulada "Derivados Enlazados de Diimidazol"; solicitud EE.UU. N ° de serie 12/707. 210 presentada en Febrero 17 de 2010 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C", Solicitud EE.UU. No. de Serie 12/714. 583 presentada en Marzo 01 de 2010 titulada "Derivados Novedosos de Bencimidazol", y Solicitud EE.UU. No. de serie 12/714. 576 presentada en Marzo 01 de 2010 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C"; Solicitud EE.UU. No. de serie 12/816.148 presentada Junio 15 de 2010 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C"; Solicitud EE.UU. No. de serie 12/816.171 presentada en Junio 15 de 2010 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C"; Solicitud EE.UU. No. de serie 12/879.025 presentada en Septiembre 10 de 2010 titulada " Inhibidores del Virus de la Hepatitis C ", Solicitud EE.UU. No. de serie 12/879, 026 presentada en Septiembre 10 de 2010 titulada " Inhibidores del Virus de la Hepatitis C "; Solicitud EE.UU. N ° de serie 12/879. 027 presentada en Septiembre 10 de 2010 titulada " Inhibidores del Virus de la Hepatitis C ", Solicitud EE.UU. No. de Serie 12/879.028 presentada en Septiembre 10 de 2010 titulada

"Inhibidores del virus de la hepatitis C"; Solicitud EE.UU. No. de serie 12/879.029 presentada en 10 de septiembre 2010 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C"; solicitud EE.UU. N ° de serie 12/879, 031 presentada en Septiembre 10 de 2010, titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C"; solicitud de EE.UU. No. de serie 12/967.486 presentada en diciembre 14 de 2010

5 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C", Solicitud Provisional EE.UU. No. de Serie 61/322.438 presentada en Abril 09 de 2010 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C", Solicitud Provisional EE.UU. No. de serie 61/351.327 presentada en Junio 04 de 2010 titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C", Solicitud Provisional EE.UU. No. de serie 61/372.999 presentada en Agosto 12 de 2010, titulada "Inhibidores del virus de la hepatitis C"; Solicitud

10 Provisional EE.UU. No. de serie 61/415. 447 presentada en Noviembre 19 de 2010 titulada " Inhibidores del Virus de la Hepatitis C", y el contenido de cada uno de los cuales se incorporan expresamente como referencia en este documento.

Como se discutió anteriormente, una estrategia general para el desarrollo de agentes antivirales es inactivar las proteínas codificadas por virus, incluyendo NS5A, que son esenciales

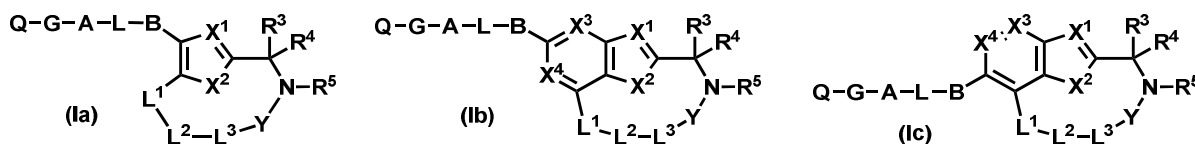
15 para la replicación del virus. Las divulgaciones de patentes relevantes que describen la síntesis de inhibidores de VHC NS5A son: EE.UU. 2009/0202478, EE.UU. 2009/0202483, EE.UU. 2010/0233120, EE.UU. 2010/0260708, WO 2004/014852, WO 2006/079833, WO 2006/133326, WO 2007 / 031791, WO 2007/070556, WO 2007/070600, WO 2007/082554, WO 2008/021927, WO 2008/021928, WO 2008/021936, WO 2008/048589, WO 2008/064218, WO 2008/070447,

20 WO 2008 / 144380, WO 2008/154601, WO 2009/020825, WO 2009/020828, WO 2009/034390, WO 2009/102318, WO 2009/102325, WO 2009/102694, WO 2010/017401, WO 2010/039793, WO 2010 / 065668, WO 2010/065674, WO 2010/065681, WO 2010/091413, WO 2010/096777, WO 2010/096462, WO 2010/096302; WO2010/099527, WO 2010/111483, WO 2010/111534, WO 2010 / 117635, WO 2010/111673, WO 2010/117704, WO 2010/132538, WO 2010/132601,

25 WO 2010/138488, WO 2010/138368, WO 2010/138790, WO 2010/138791 y WO 2010/148006, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan expresamente como referencia en la presente.

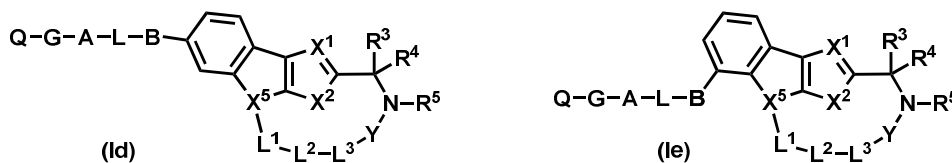
En una realización, la presente invención se refiere a compuestos representados por la

30 fórmula **(Ia)**, **(Ib)** o **(Ic)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde A, B, G, L, Q, Y, L^1 , L^2 , L^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula **(Id)** o **(Ie)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde A, B, G, L, Q, Y, L^1 , L^2 , L^3 , X^1 , X^2 , X^5 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmulas **(I)** y **(Ia ~ Ie)**, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde L está ausente o se selecciona del grupo que consta de C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_4 alquenilo opcionalmente sustituido, y C_2 - C_4 alquínilo opcionalmente sustituido.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas **(Ia ~ Ie)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde X^1 es N, X^2 es NH, y X^3 y X^4 son CH.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula **(Ib)** o la fórmula **(Ic)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde X^1 es N, X^2 es O o S, X^3 y X^4 son CH.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula **(Ia)**, **(Id)** o **(Ie)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde X^1 es N y X^2 es O o S.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula **(Ib)** o **(Ic)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde X^1 es N, X^2 es NH, X^3 es N, y X^4 es N o CH.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula **(Ib)** o **(Ic)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde X^1 es N, X^2 es NH, X^3 es CH, y X^4 es N.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula **(Ia ~ Ie)**, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L^1 y L^3 en cada ocurrencia

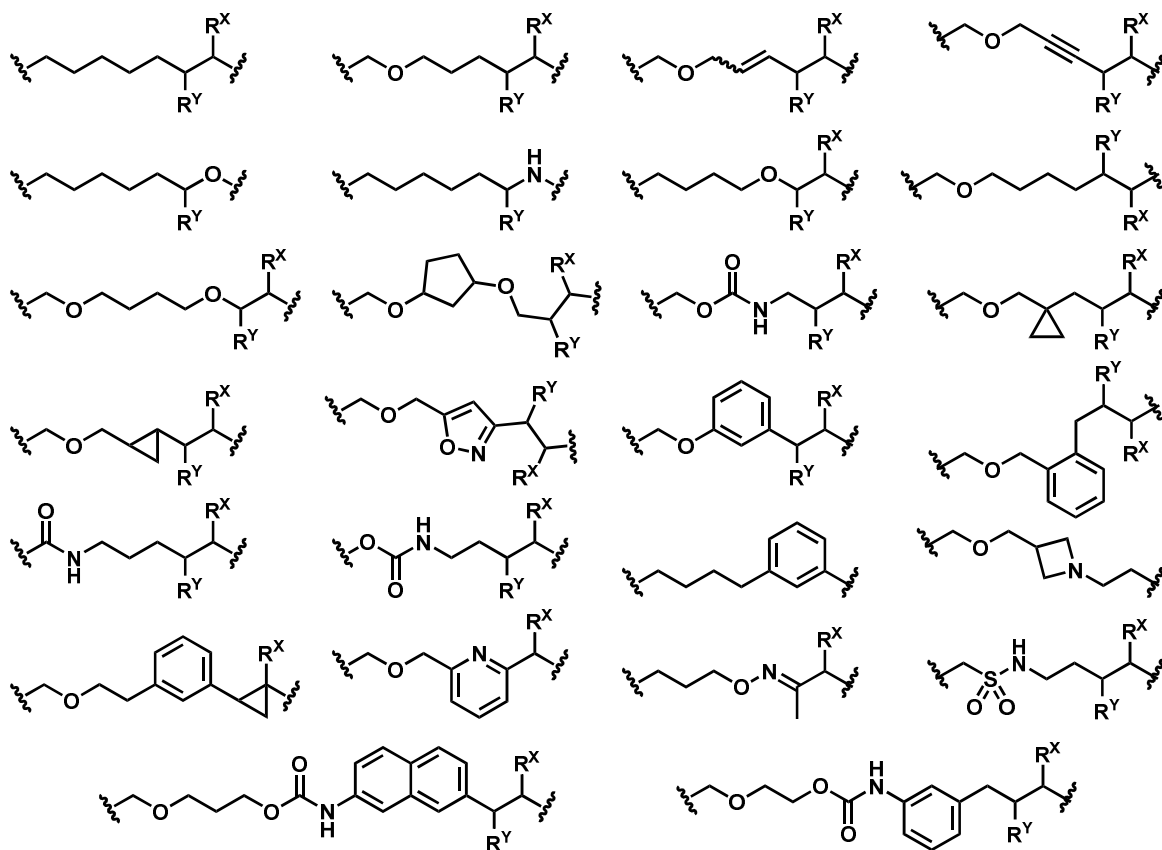
son cada uno independientemente un grupo alifático lineal, o uno de L^1 y L^3 en cada ocurrencia es un grupo alifático lineal y el otro de L^1 y L^3 está ausente.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (**Ia** ~ **Ie**) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde uno de L^1 y L^3 es un grupo alifático lineal, y el otro de L^1 y L^3 es un grupo alifático que contiene un cicloalquilo, heterocíclico o cicloalquenilo opcionalmente sustituidos.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (**Ia** ~ **Ie**), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde el enlazador- L^1 - L^2 - L^3 - es un grupo alifático lineal y en donde dicho enlazador es de 8 a 14 longitudes de enlace.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (**Ia** ~ **Ie**), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde el enlazador- L^1 - L^2 - L^3 - juntos es una combinación de un grupo alifático lineal y un grupo cíclico, y en donde dicho enlazador es de 8 a 16 longitudes de enlace. En otro aspecto de la invención, - L^1 - L^2 - L^3 - juntos forman un enlazador de 8 a 12 longitudes de enlace.

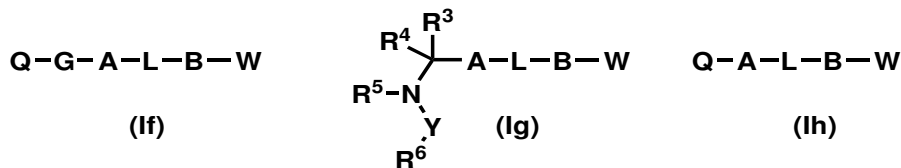
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (**Ia** ~ **Ie**), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde el enlazador- L^1 - L^2 - L^3 - se selecciona a partir de los siguientes grupos:



en donde R^X es hidrógeno, amino, hidroxilo, amino protegido u O (C_1 - C_4 alquilo); R^Y es hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_8 cicloalquenilo, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

- 5 preferiblemente C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido, y donde cada uno de los grupos mostrados anteriormente son opcionalmente sustituidos.

En aún otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (If), (Ig) o (Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



- 10 en donde A, B, L, W, Y, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen anteriormente; G está presente en la Fórmula (If) y es como se define anteriormente; en la Fórmula (If) y (Ih), Q es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde uno de A, B y L está ausente, y los otros dos de A, B y L están presentes y son como se definen anteriormente.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (If) y (Ig), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde uno de A, B y L está ausente, y los otros dos de A, B y L están presentes y son como se definen anteriormente.

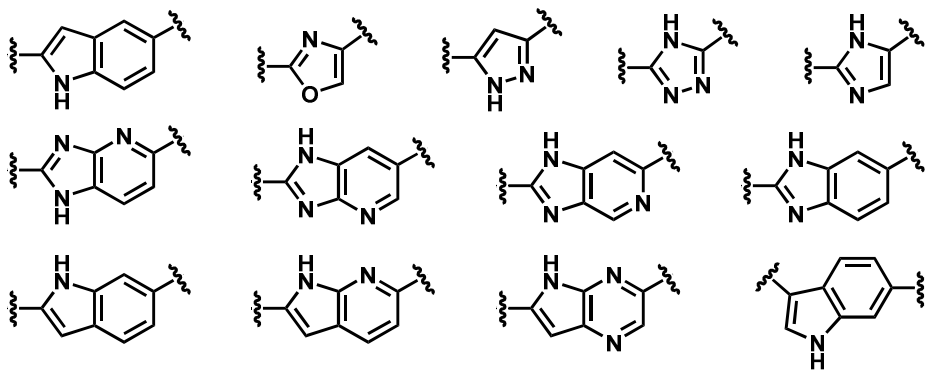
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde dos de A, B y L están ausentes, y el otro de A, B y L está presente y es como se define anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde cada uno de A, B y L están presentes y son como se definen anteriormente.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ If), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde G es un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, y cada uno es C fijado a Q y a uno de los grupos A, L y B.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ If), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde G es un heteroarilo fusionado de anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde el anillo de 5 miembros de dicho heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros es un heteroarilo que contiene uno o más átomos de nitrógeno y en donde el anillo de 5 miembros está fijado por C, y en donde el anillo de 6 miembros de dicho heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros es arilo o heteroarilo y está fijado por C a uno de los grupos A, L y B.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), (Ia ~ If), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde G es ilustrado por los siguientes grupos heteroarilo:

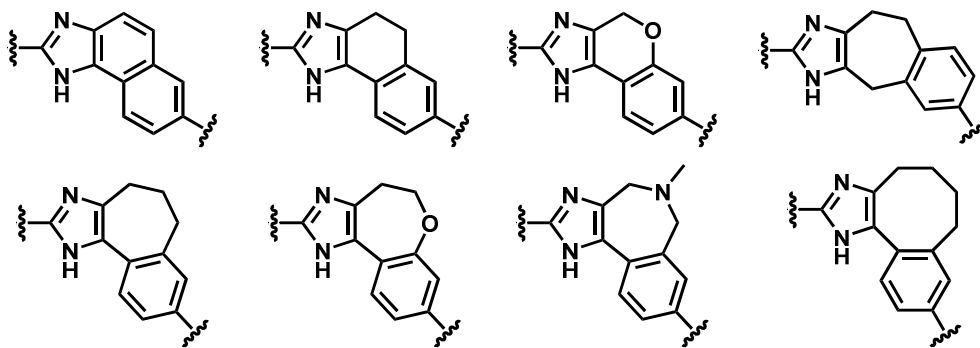


en donde cada uno de los grupos heteroarilo mostrados anteriormente son opcionalmente sustituidos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ If), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde G es

5 imidazolilo, bencimidazolilo o imidazopiridilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ If), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde G se selecciona de los siguientes grupos heteroarilo:



10 en donde cada uno de los grupos heteroarilo mostrados anteriormente son opcionalmente sustituidos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L es un grupo alifático lineal, A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, naftilo, o

15 heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L es un grupo alifático lineal, A y B son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las

20 fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde A y B son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido; L es- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R})\text{CH}_2$ -, en donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; preferiblemente, opcionalmente, A y B son cada uno fenilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las

25 fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L es un

heterocíclico opcionalmente sustituido, A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, naftilo, o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

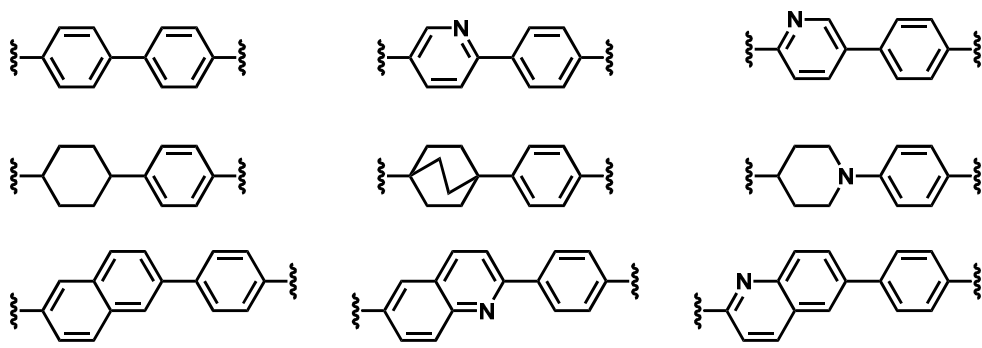
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde A y B son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido; L es un grupo pirrolidinilo sustituido con un fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo puede ser adicionalmente opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L está ausente, A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, naftilo, o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L está ausente, uno de A y B es un C₃- C₈ cicloalquilo, y el otro de A y B es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L está ausente, uno de A y B es un heterocíclico, y el otro de A y B es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

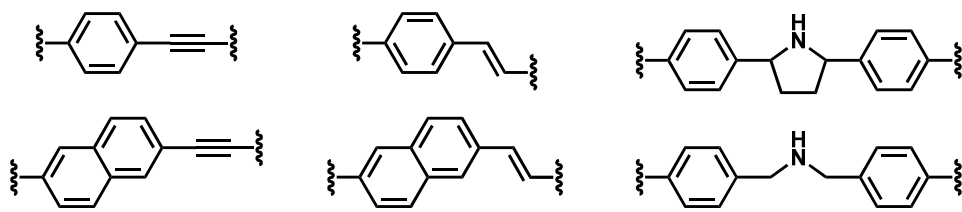
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L está ausente, A y B se toman juntos para formar un enlazador seleccionado a partir de los siguientes grupos:



en donde cada uno de los grupos cíclicos anteriormente mostrados son opcionalmente sustituidos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde L es C₂- C₄ alquenilo opcionalmente sustituido o C₂- C₄ alquinilo opcionalmente sustituido; y en donde uno de A y B está ausente, y el otro de A y B es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, naftilo, o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

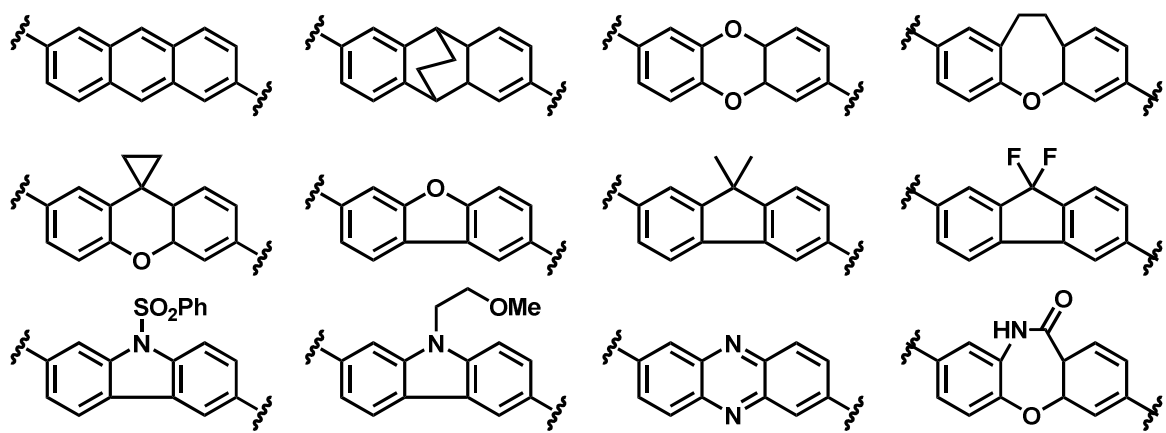
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde A, L y B se toman juntos para formar un enlazador seleccionado entre los siguientes grupos:



en donde cada uno de los grupos anteriores mostrados son opcionalmente sustituidos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde A y L están cada uno ausentes, y B es un arilo policíclico o un heteroarilo fusionado.

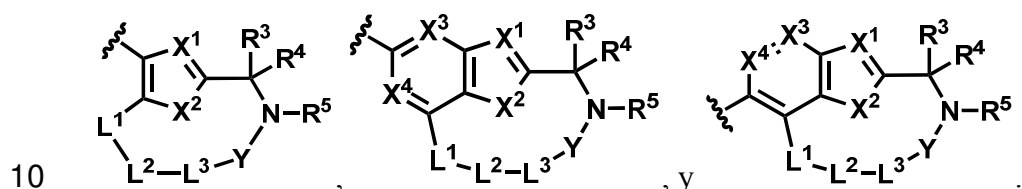
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia ~ Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde A y L están cada uno ausentes, y B es un arilo policíclico o heteroarilo fusionado seleccionado entre los siguientes grupos:



en donde cada uno de los grupos cíclicos mostrados anteriormente son opcionalmente sustituidos.

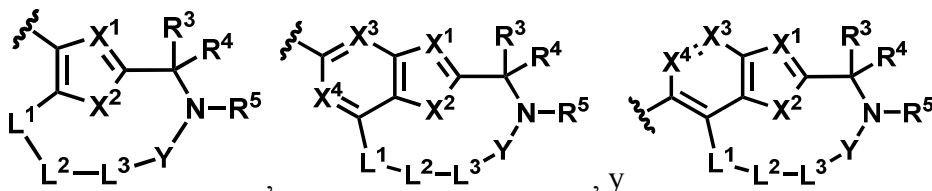
En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde L está ausente o se selecciona del grupo que consta de O, C₁- C₄ alquilo, C₂- C₄ alquenilo, C₂- C₄ alquinilo. En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde L está ausente o se selecciona entre el grupo que consta de C₁- C₄ alquilo, C₂- C₄ alquenilo, C₂- C₄ alquinilo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde W se selecciona a partir del grupo que consta de:



En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde G es ausente o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno o un heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde el anillo de 5 miembros de dicho heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros contiene uno o más átomos de nitrógeno y está unido al grupo Q, y en donde el anillo de 6 miembros de dicho heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros está unido a uno de los grupos A, B y L y es arilo o heteroarilo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde G y Q pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de:



En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹ en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, o C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R⁷ en cada ocurrencia se

selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, O (C₁- C₄ alquilo), S (C₁- C₄ alquilo), amino opcionalmente sustituido con uno o dos C₁- C₄ alquilo, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido.

5 En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^{7a} y R^{7b} en cada ocurrencia son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, y C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido.

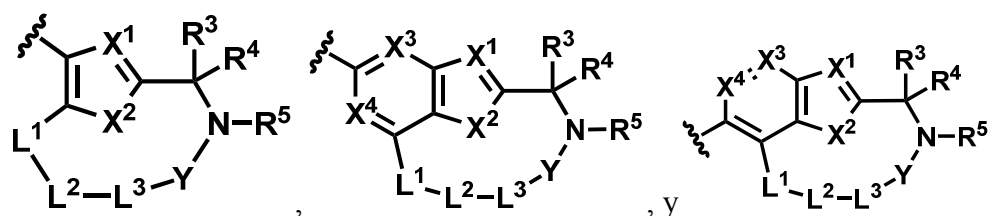
10 En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A y B son cada uno independientemente ausentes o un grupo monocíclico o policíclico independientemente seleccionados del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, C₃- C₈ cicloalquilo, y C₃- C₈ cicloalqueno, cada uno opcionalmente sustituido;

15 L está ausente o se selecciona del grupo que consta de O, C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido, C₂- C₄ alqueno opcionalmente sustituido, y C₂- C₄ alquino opcionalmente sustituido; en otra realización, L está ausente o se selecciona entre el grupo que consta de C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido, C₂- C₄ alqueno opcionalmente sustituido, y C₂- C₄ alquino opcionalmente sustituido;

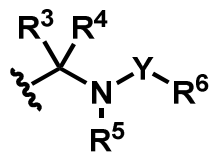
en donde al menos uno de A, B y L está presente;

20 W se selecciona del grupo que consta de:



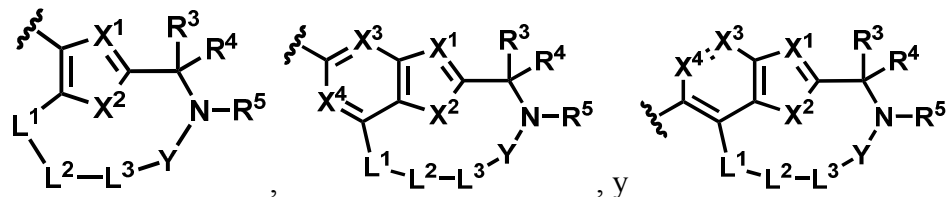
G es ausente o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno o un heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde el anillo de 5 miembros de dicho heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros contiene uno o más átomos de nitrógeno y está unido al grupo Q, y en donde el anillo de 6 miembros de dicho heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros está unido a uno de los grupos A, L y B y es arilo o heteroarilo; preferentemente imidazolilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido o imidazopiridilo opcionalmente sustituido;

25



Q es hidrógeno o ;

Alternativamente, G y Q pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de:



X^1 en cada ocurrencia es independientemente N o C (R^{11});

5 X^2 en cada ocurrencia es independientemente N (R^1), O o S;

X^3 y X^4 son cada uno independientemente seleccionado de N o C (R^{12});

R^1 en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

10 R^{11} en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

R^{12} en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, u O (C_1 - C_4 alquilo).

15 L^1 y L^3 en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático; en otra realización, L^1 y L^3 en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático lineal

L^2 en cada ocurrencia es independientemente ausente, o se selecciona del grupo que consta de en arilo, heteroarilo, heterocíclico, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_3 - C_8 cicloalqueno, cada uno opcionalmente sustituido;

Y en cada ocurrencia es independientemente C (O) o S (O)₂;

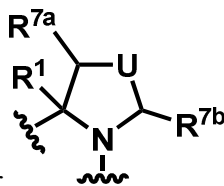
20 en donde- L^1 - L^2 - L^3 - juntos forman un enlazador de preferiblemente de 6 a 16 longitudes de enlace, en otro aspecto,- L^1 - L^2 - L^3 - juntos forman un enlazador de preferiblemente de 6 a 12 longitudes de enlace

25 R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_8 alqueno opcionalmente sustituido, y C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; preferiblemente hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido; alternatively, R^3 y R^4 se pueden tomar junto con el átomo de

carbono al que están unidos para formar C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido;

R⁵ es independientemente hidrógeno, C₁- C₈ alquilo opcionalmente sustituido, o C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido; preferiblemente hidrógeno o C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido;

Alternativamente R³, R⁴ y R⁵ se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de



nitrógeno al que están unidos para formar ;

U está ausente o se selecciona independientemente a partir de O, S, S (O), SO₂, NC (O)- (C₁- C₄ alquilo), C (O), carbonilo protegido, OCH₂, OCH₂CH₂, SCH₂, SCH₂CH₂, C (R⁷)₂, C (R⁷)₂ C (R⁷)₂, o C = C (R²)₂; preferiblemente CH₂, C = N- OMe, o C = CH₂;

R² en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁷ en cada ocurrencia se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, O (C₁- C₄ alquilo), S (C₁- C₄ alquilo), amino opcionalmente sustituido con uno o dos C₁- C₄ alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido;

Alternativamente dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo espiro, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico de 3- a 7- miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} y R^{7b} en cada ocurrencia se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, y C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido;

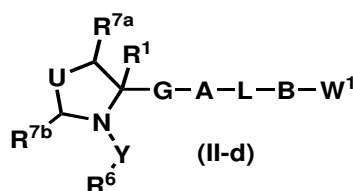
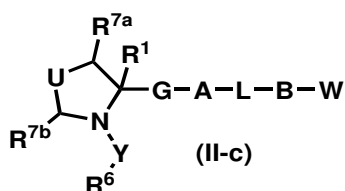
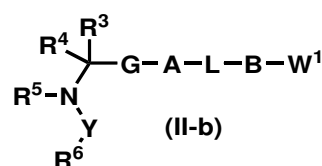
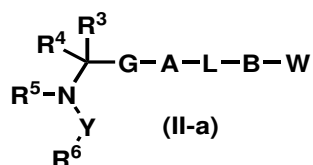
Alternativamente, CHR^{7a}- U o CHR^{7b} U se toman juntos para formar un grupo seleccionado entre CH = CH, C₃- C₈ cicloalquilo fusionado y opcionalmente sustituido, arilo fusionado y opcionalmente sustituido, o heterocíclico fusionado y opcionalmente sustituido;

Alternativamente, U, R^{7a}, y R^{7b} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo puenteado, de 4 – a 7- miembros opcionalmente sustituido incluyendo cicloalquilo, cicloalqueno y heterocíclicos, y

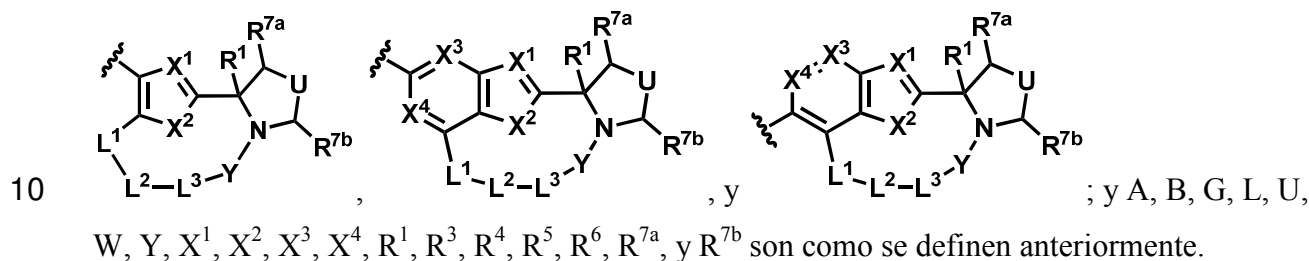
R^6 en cada ocurrencia se selecciona independientemente del grupo que consta de O (C_1 - C_8 alquilo), amino, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_8 cicloalquenilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido; preferiblemente C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido; más preferiblemente C_1 - C_8 alquilo

5 opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O (C_1 - C_4 alquilo).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (II- a ~ II- d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

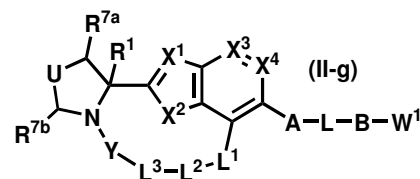
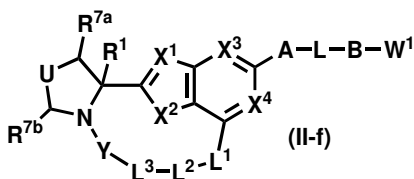
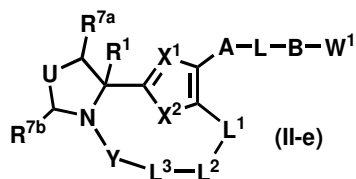


en donde W^1 se selecciona independientemente del grupo que consta de:



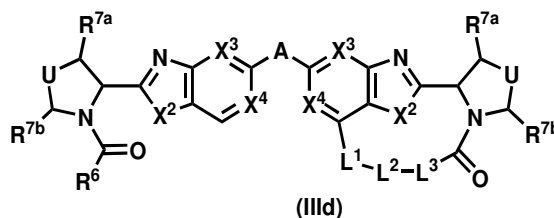
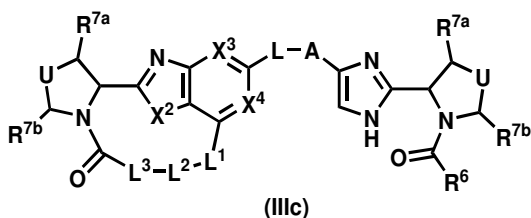
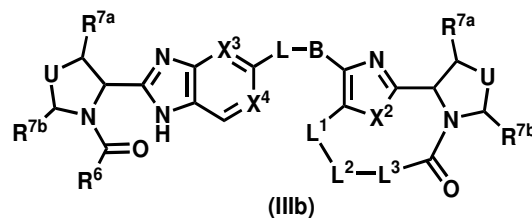
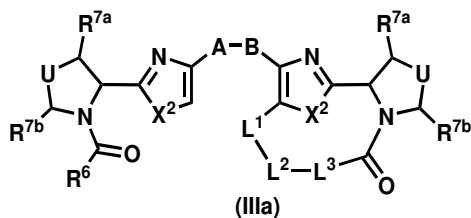
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (II- a ~ II- d), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde Y es C (O); R^6 es C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido u O (C_1 - C_4 alquilo).

15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (II- e ~ II- g), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



en donde A, B, L, U, W, W¹, Y, L¹, L², L³, X¹, X², X³, X⁴, R¹, R^{7a}, y R^{7b} son como se definen anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (IIIa ~ IIId), o una sales farmacéuticamente aceptables del mismo;



en donde U, X², X³, X⁴, R^{7a}, y R^{7b} son como se definen anteriormente; R⁶ es C₁- C₈ alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, o O (C₁- C₄ alquilo); en la Fórmula (IIIa), A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IIIb) y (IIIc), L es O, C₂- C₄ alquenoil opcionalmente sustituido o C₂- C₄ alquinil opcionalmente sustituido; en la fórmula (IIIb), B es fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IIIc) y (IIId), A es fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), el enlazador- L¹- L²- L³- es de 6 a 16, preferiblemente, de 6 a 14 longitudes de enlace. En otro aspecto, L es C₂- C₄ alquenoil opcionalmente sustituido, o C₂- C₄ alquinil opcionalmente sustituido; y el enlazador- L¹- L²- L³- es de 6 a 12, preferentemente, de 8 a 12 longitudes de enlace.

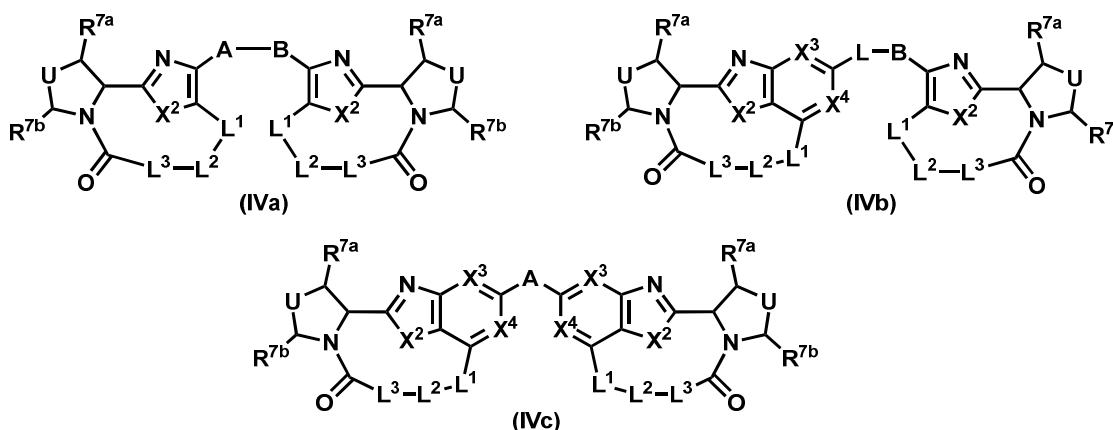
En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (IIIa), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A y B son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (IIIb), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde L es C₂- C₄ alquenoil opcionalmente sustituido, B es fenilo opcionalmente sustituido y A está ausente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IIIc), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde L es C₂- C₄ alquenilo opcionalmente sustituido, A es fenilo opcionalmente sustituido y B está ausente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IIIId), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico.

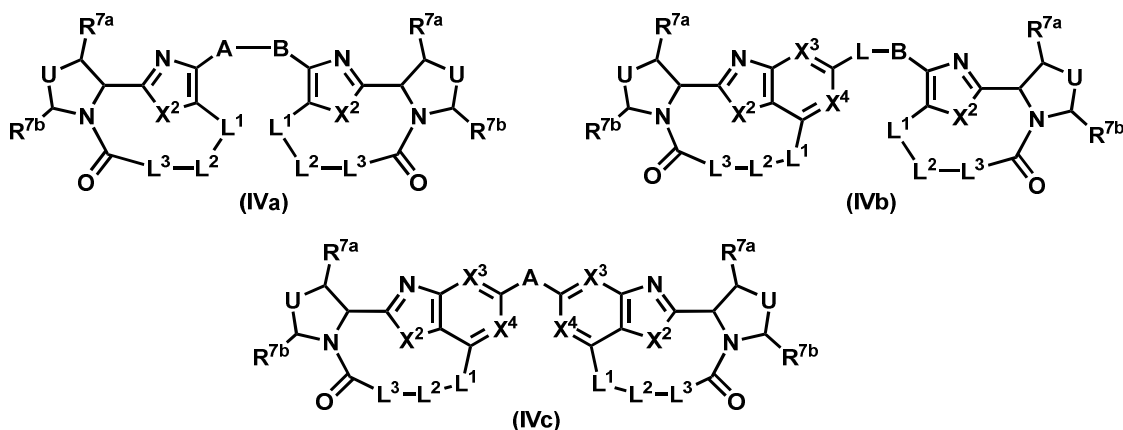
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (IVa), (IVb) o (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



10 en donde U, X², X³, X⁴, R^{7a}, y R^{7b} son como se definen anteriormente; en la Fórmula (IVa), A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IVb), L es O, C₂- C₄ alquenilo opcionalmente sustituido, o C₂- C₄ alquinilo opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IVb), B es

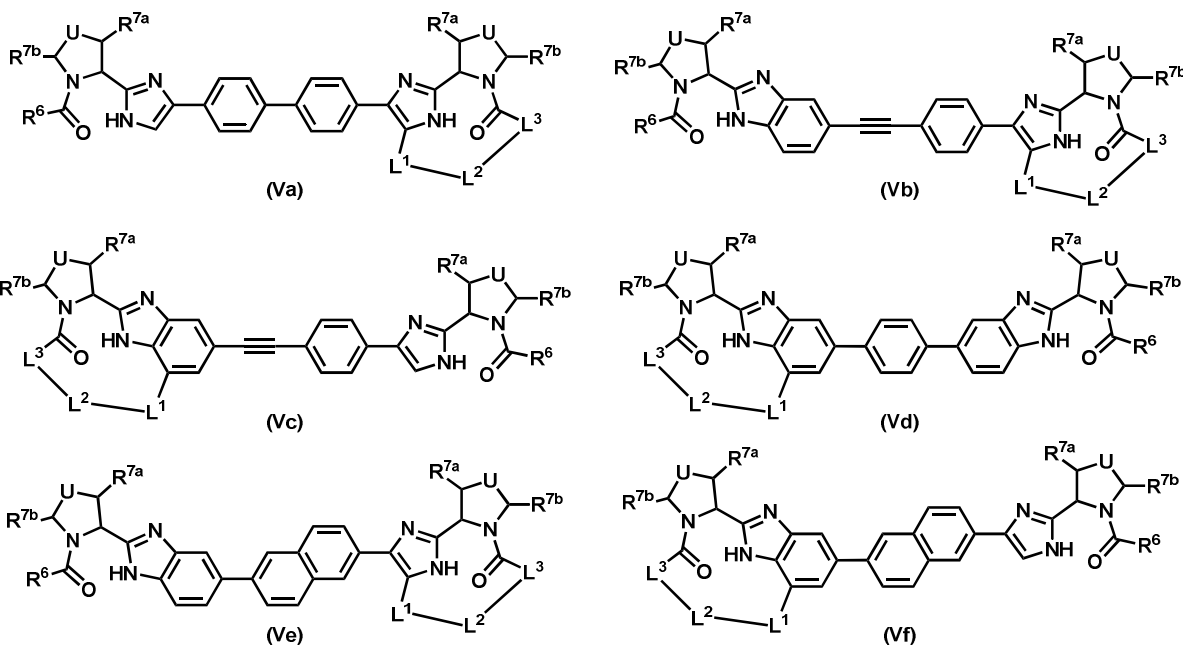
15 sustituido; en la Fórmula (IVc), A es fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IVa), (IVb) y (IVc), el enlazador- L¹- L²- L³- es de 6 a 16, preferiblemente de 6 a 14 longitudes de enlace. En otro aspecto, L es C₂- C₄ alquenilo opcionalmente sustituido, o C₂- C₄ alquinilo opcionalmente sustituido; y el enlazador- L¹- L²- L³- es de 8 a 12 longitudes de enlace.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (IVa), (IVb) o (IVc), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;



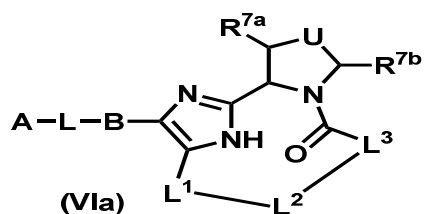
en donde U, X², X³, X⁴, R^{7a}, y R^{7b} son como se definen anteriormente; en la Fórmula (IVa), A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IVb), L es O, C₂- C₄, alqueno opcionalmente sustituido o C₂- C₄ alquino opcionalmente sustituido y B es fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno sustituido opcionalmente; en la Fórmula (IVc), A es fenilo, monocíclico heteroarilo, arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido; en la Fórmula (IVa), (IVb) y (IVc), el enlazador- L¹- L²- L³- es de 6 a 16 longitudes de enlace. En otro aspecto, L es C₂- C₄ alqueno opcionalmente sustituido, o C₂- C₄ alquino opcionalmente sustituido; y el enlazador- L¹- L²- L³- es de 6 a 12 longitudes de enlace.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (Va ~ Vf), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;



- en donde R^6 es C^1 - C^8 alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, ó O (C_1 - C_4 alquilo); U en cada ocurrencia es independientemente CH_2 , CHF, CHME, CF_2 , C = CH_2 , C = CF_2 , o C (R^7)₂; R^7 es hidrógeno, halógeno o C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; alternatively los dos grupos R^7 geminales se toman juntos con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un C_3 - C_7 cicloalquilo espiro, de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; R^{7a} es hidrógeno; y R^{7b} es hidrógeno, metilo, o C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido, o alternatively, R^{7a} y U o U y R^{7b} se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un fusionado, ciclopropilo opcionalmente sustituido, y el otro de R^{7b} o R^{7a} es hidrógeno, o alternatively, U, y R^{7a} R^{7b} se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un C_4 - C_7 cicloalquilo puenteado, opcionalmente sustituido, y el enlazador- L^1 - L^2 - L^3 - es de 6 a 14 longitudes de enlace. En otro aspecto, L es C_2 - C_4 alquenilo opcionalmente sustituido, o C_2 - C_4 alquinilo opcionalmente sustituido; y el enlazador- L^1 - L^2 - L^3 - es de 8 a 12 longitudes de enlace.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (VIa), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;



en donde U, R^{7a}, y R^{7b} son como se definen anteriormente; A y B son cada uno independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, L es ausente o un grupo alifático lineal.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (VIa), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde:

A es un grupo monocíclico o policíclico independientemente seleccionado del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, C₃- C₈ cicloalquilo y C₃- C₈ cicloalqueno, en donde el grupo monocíclico o policíclico es adicionalmente sustituido por- NHC (O)- R^a;

10 R^a es un fenilo opcionalmente sustituido;

U en cada ocurrencia es independientemente CH₂, CHF, CHMe, CF₂, C = CH₂, C = CF₂, o C (R⁷)₂;

R⁷ es hidrógeno, halógeno o C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

alternativamente, los dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al cual están

15 unidos para formar un C₃- C₈ cicloalquilo espiro de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3- a 8 miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es hidrógeno, y

R^{7b} es hidrógeno, metilo, o C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

o alternativamente, R^{7a} y U o U y R^{7b} se toman junto con el átomo de carbono al que

20 están unidos para formar un ciclopropilo opcionalmente sustituido, y el otro de R^{7b} o R^{7a} es hidrógeno;

o alternativamente, U, R^{7a} y R^{7b} se toman junto con el carbono al que están unidos forman un C₄- C₇ ciclopropilo puenteado, opcionalmente sustituido;

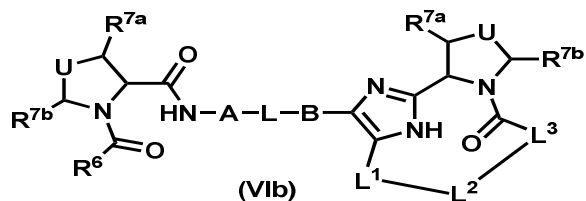
el enlazador- L¹- L²- L³- es de 6 a 14 longitudes de enlace, y

25 B y L son como se definen anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (VIa), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde, L es ausente o C₂- C₄ alqueno

opcionalmente sustituido o C₂- C₄ alquínilo opcionalmente sustituido, y el enlazador- L¹- L²- L³- es de 8 a 12 longitudes de enlace.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (VIb), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;



en donde U, R⁶, R^{7a}, R⁷ y R^{7b} son como se definen anteriormente; A y B son cada uno independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, L es ausente o un grupo alifático lineal.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (VIb), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde:

A y B son cada uno independientemente un arilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es C₁- C₈ alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O (C₁- C₄ alquilo);

U en cada ocurrencia es independientemente CH₂, CHF, CHMe, CF₂, C = CH₂, C = CF₂, o C (R⁷)₂;

R⁷ es hidrógeno, halógeno o C₃- C₈ cicloalquilo sustituido opcionalmente;

alternativamente los dos grupos R⁷ geminales se toman juntos con el átomo de carbono a los cuales están unidos para formar un espiro heterocíclico de 3- a 7 miembros, opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{7a} es hidrógeno;

R^{7b} es hidrógeno, metilo, o C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

o alternativamente, R^{7a} y U o U y R^{7b} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclopropilo fusionado opcionalmente sustituido, y el otro de R^{7b} o R^{7a} es hidrógeno;

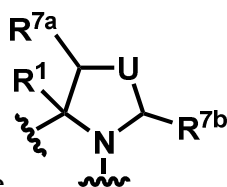
o alternativamente, U, y R^{7a} R^{7b} se toman junto con el carbono al cual están unidos forman un C₄- C₇ cicloalquilo puenteado opcionalmente sustituido;

el enlazador- L¹- L²- L³- es de 6 a 14 longitudes de enlace;

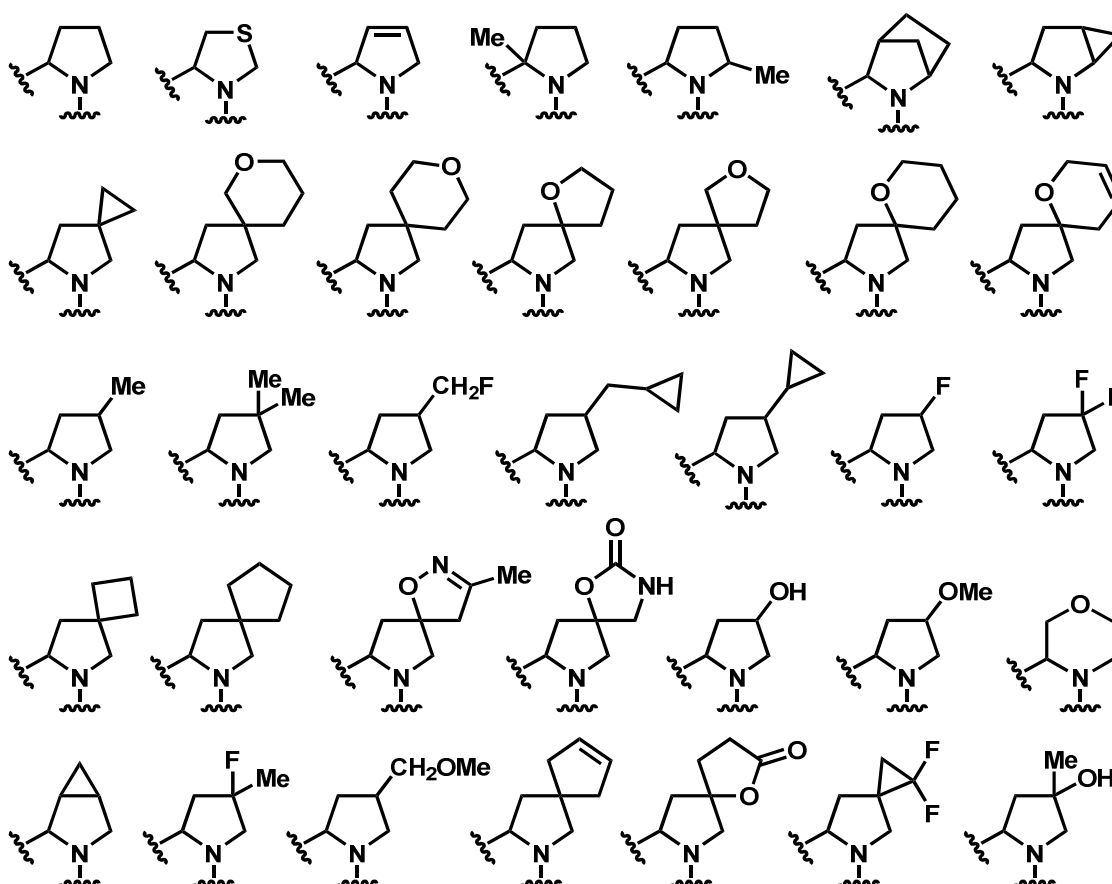
y L, L¹, L², L³ son como se definen anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (VIb), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde L es ausente o C₂- C₄ alqueno opcionalmente sustituido, o C₂- C₄ alquino opcionalmente sustituido, y el enlazador- L¹- L²- L³- es de 8 a 12 longitudes de enlace.

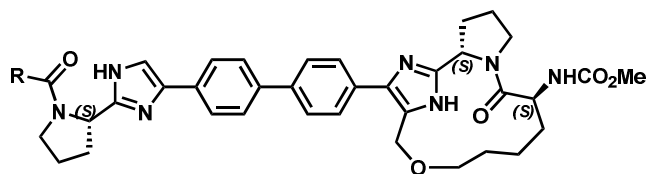
5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), las fórmulas (Ia~ Ih), las fórmulas (IIa ~ IIg), las fórmulas (IIIa ~ IIIId), las fórmulas (IVa ~ IVc), las fórmulas (Va ~ Vf) o las fórmulas (VIa ~ VIb), o una sal farmacéuticamente aceptable

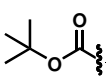
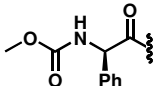
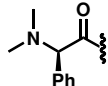
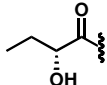
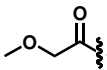
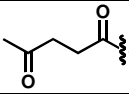
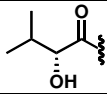
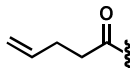
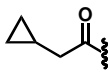
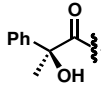
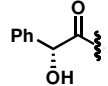
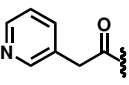
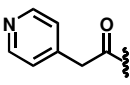
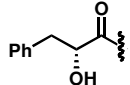
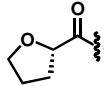
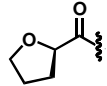
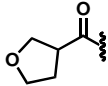
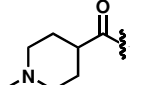
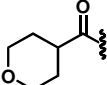
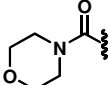
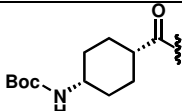
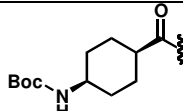
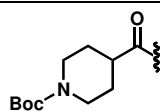
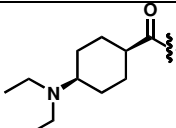
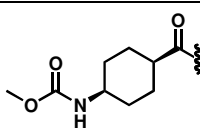
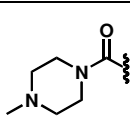
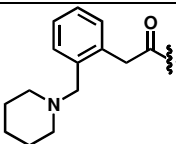
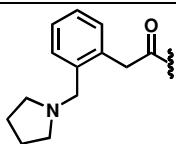
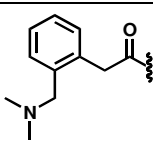
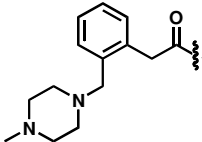
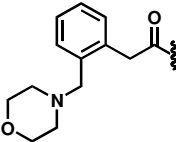
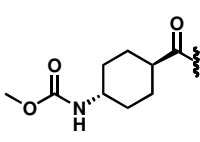
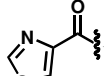
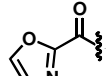
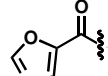


del mismo; en donde en cada ocurrencia es independientemente ilustrado por los siguientes grupos:



Los compuestos representativos de la presente invención son los seleccionados a partir de compuestos 1- 376 compilados en las Tablas 1- 12:

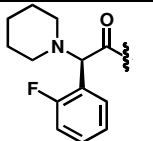
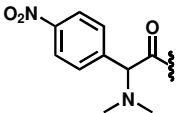
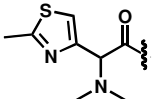
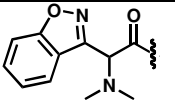
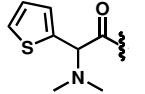
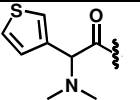
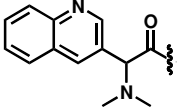
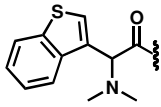
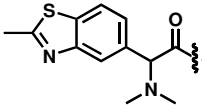
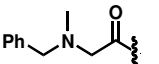
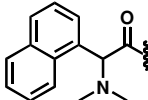
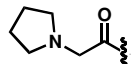
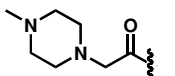
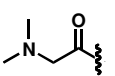
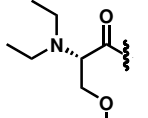
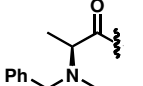
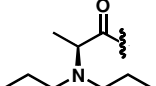
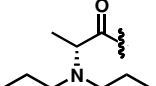
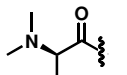
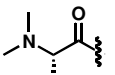
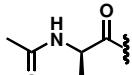
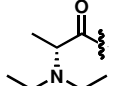
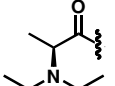
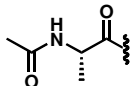
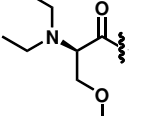
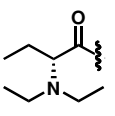
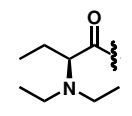
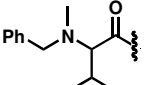
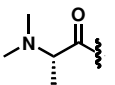
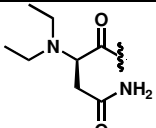
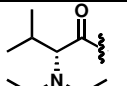
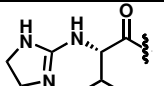
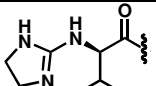
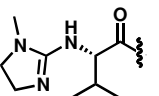
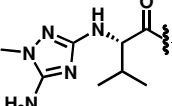
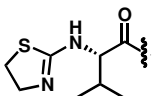
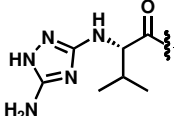
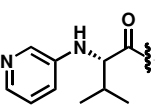
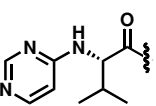
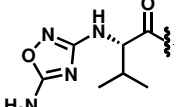
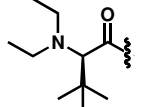
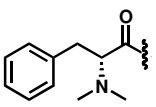
Tabla 1: Compuestos 1- 219.

Entrada		Entrada		Entrada	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	

46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	

91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	

127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	

169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	

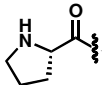
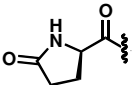
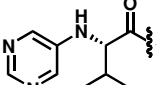
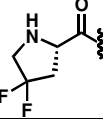
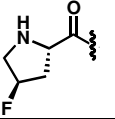
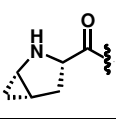
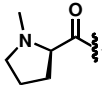
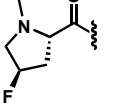
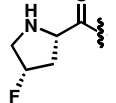
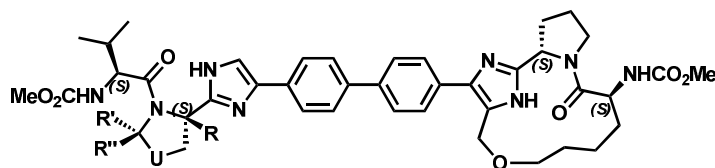
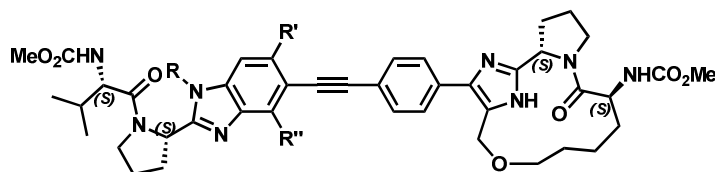
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

Tabla 2: Compuestos 220- 229.



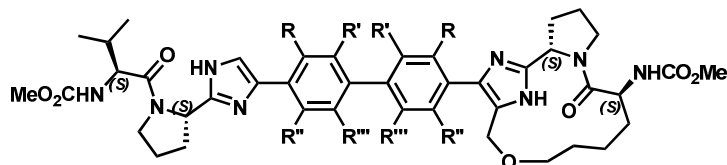
Entrada	R	R'	R''	U	Entrada	R	R'	R''	U
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	H	Me	H	CH ₂	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

Tabla 3: Compuestos 230- 239.



Entrada	R	R'	R''	Entrada	R	R'	R''
230	Me	H	H	231	H	CO ₂ Me	H
232	H	F	H	233	H	H	CO ₂ Me
234	H	H	F	235	H	OMe	H
236	H	Cl	H	237	H	H	OMe
238	H	H	Cl	239	H	CF ₃	H

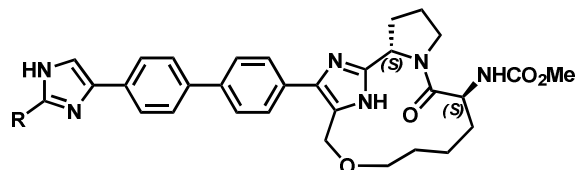
Tabla 4: Compuestos 240- 249.



Entrada	R	R'	R''	R'''	Entrada	R	R'	R''	R'''
240	F	H	H	H	241	F	F	H	H

242	Me	H	H	H	243	Me	Me	H	H
244	H	H	Me	Me	245	H	H	Et	Et
246	CF ₃	H	H	H	247	CF ₃	H	CF ₃	H
248	Cl	H	H	H	249	Cl	H	Cl	H

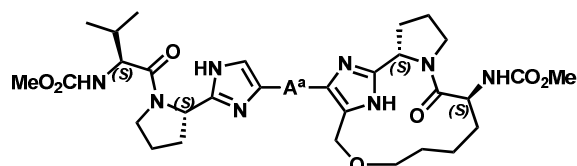
Tabla 5: Compuestos 250- 264.



Entrada	R	Entrada	R	Entrada	R
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

5

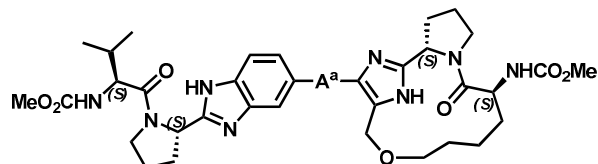
Tabla 6: Compuestos 265- 282.



Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	

274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	

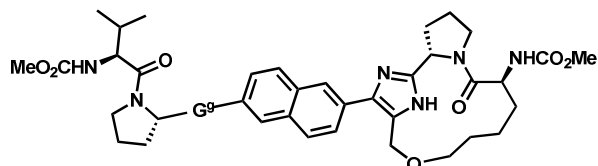
Tabla 7: Compuestos 283- 303.



Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	

5

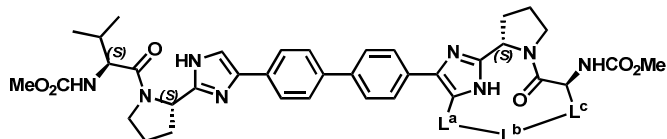
Tabla 8: Compuestos 304- 315.



Entrada	Gg	Entrada	Gg	Entrada	Gg
304		305		306	

307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

Tabla 9: Compuestos 316- 333.



Entrada	La- Lb- Lc	Entrada	La- Lb- Lc	Entrada	La- Lb- Lc
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	

Tabla 10: Compuestos 334- 343.

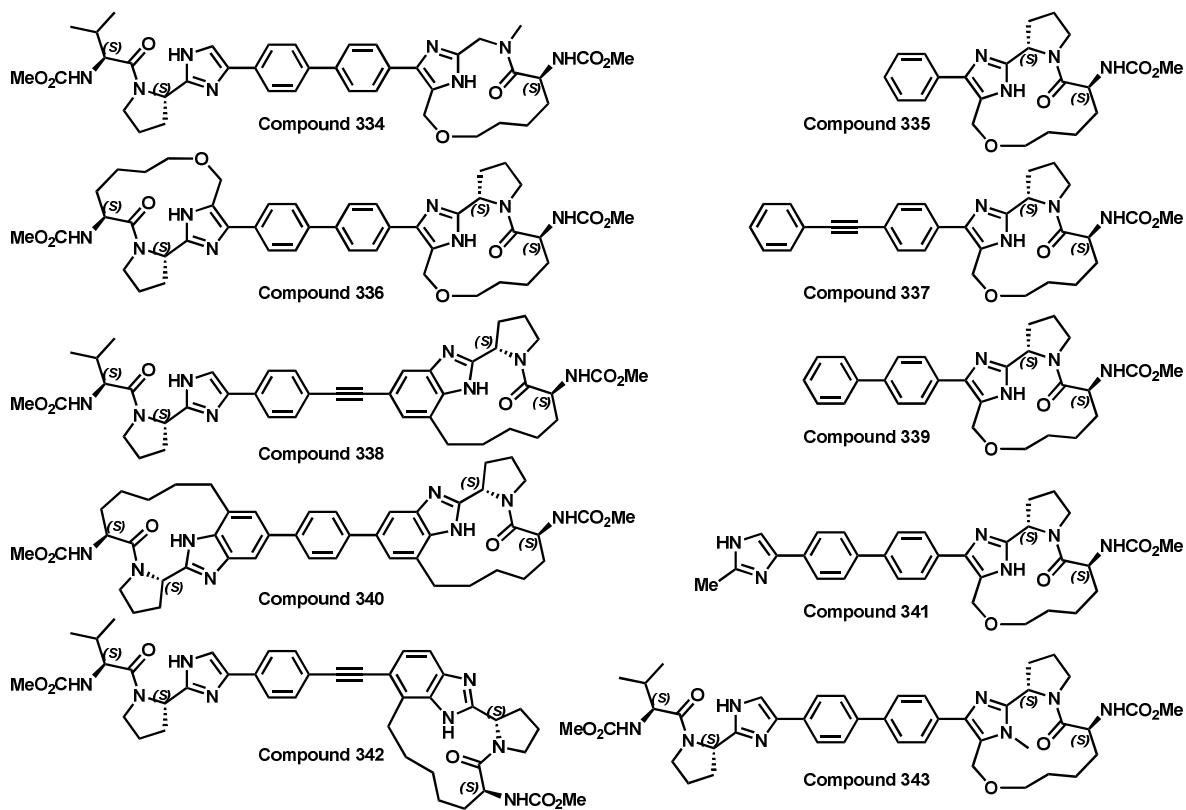
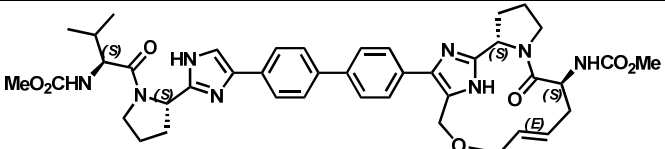
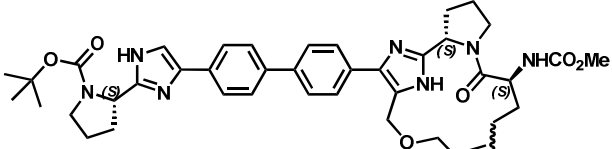
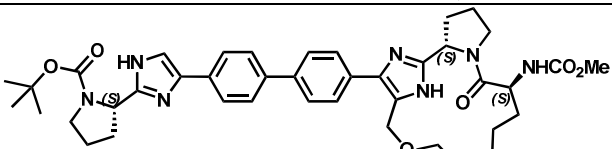
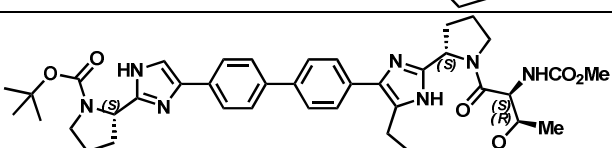
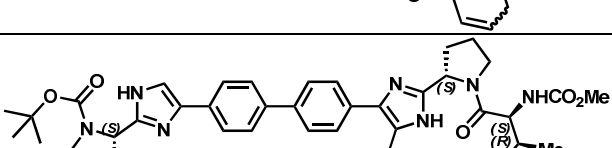
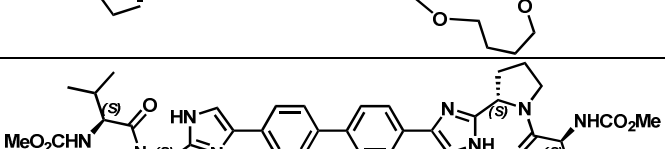
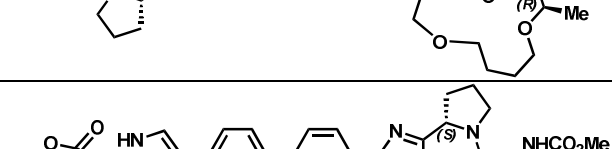
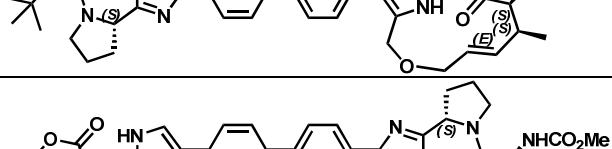
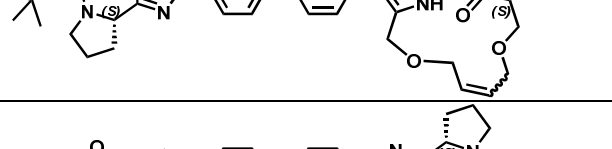


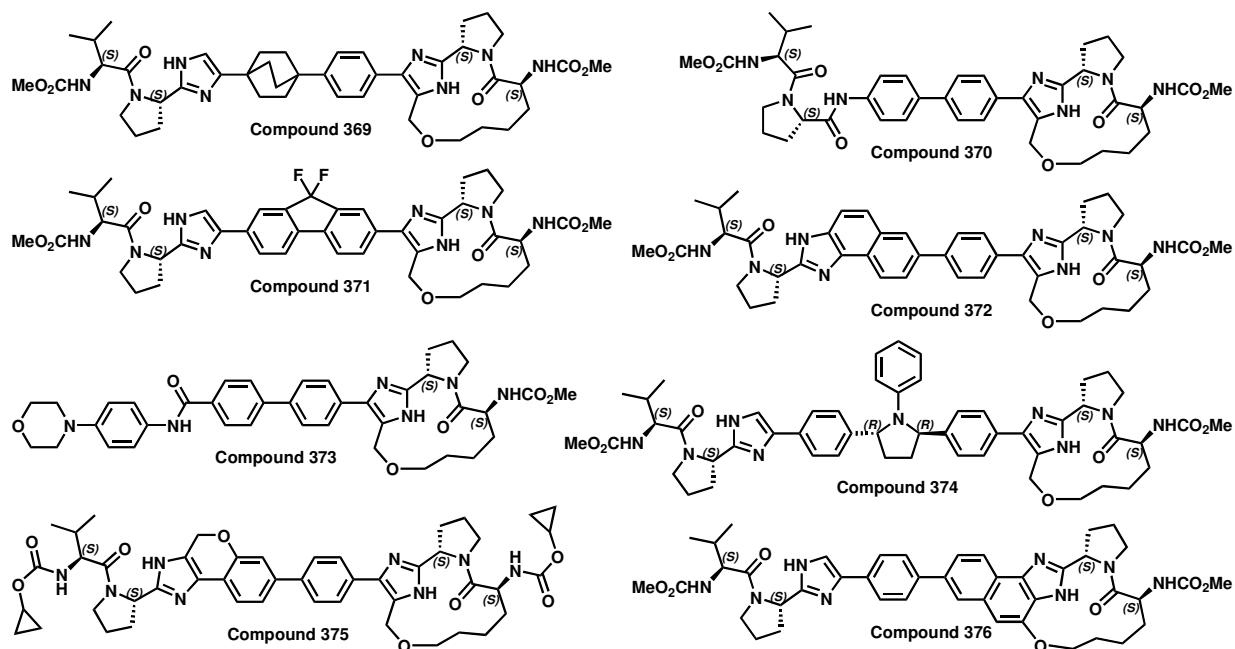
Tabla 11: Compuestos 344- 368

344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	

353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	

362	
363	
364	
365	
367	
368	

Tabla 12: Compuestos 369- 376.



Se apreciará que la descripción de la presente invención debe ser interpretada en concordancia con las leyes y principios de unión química. En algunos casos puede ser necesario para eliminar un átomo de hidrógeno con el fin de acomodar un sustituyente en cualquier lugar dado.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R^1 , R^2 , X, u, m, etc) en un lugar determinado en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Por ejemplo, cuando u es 2, cada uno de los dos grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes.

Se apreciará sin embargo, que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas, diastereoisómeras, y ópticamente activas. Todavía se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas diferentes. Todos los tautómeros se contemplan para estar dentro del alcance de la presente invención.

Se debe entender que los compuestos contemplados por la presente invención son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como el agente farmacéutico.

Se apreciará además que la referencia en la presente a terapia y/o tratamiento incluye, pero no se limitan a, prevención, retraso, profilaxis, terapia y/o cura de la enfermedad. Además, se apreciará que las referencias a tratamiento o profilaxis de la infección por VHC incluyen el

tratamiento o profilaxis de una enfermedad asociada al VHC tal como fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Una realización adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto único o una combinación de dos o más compuestos
5 delineados en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Sin embargo, una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto único o una combinación de dos o más compuestos delineados en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
10 combinación con uno o más agentes conocidos en la técnica, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se apreciará además que los compuestos de la presente invención pueden ser administrados como el único agente farmacéutico activo, o pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes para tratar o prevenir infecciones de hepatitis C o los síntomas asociados con
15 infección por VHC. Otros agentes que se administran en combinación con un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención incluyen terapias para la enfermedad causada por infección por VHC que suprime la replicación viral de VHC por mecanismos directos o indirectos. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a, moduladores inmunes del huésped (por ejemplo, interferón- alfa, interferón alfa pegilado, interferón de consenso,
20 interferón- beta, interferón gamma, oligonucleótidos CpG y similares); compuestos antivirales que inhiben funciones celulares del huésped, tales como la inosina monofosfato deshidrogenasa (por ejemplo, ribavirina y similares); citoquinas que modulan la función inmune (por ejemplo, interleucina 2, interleucina 6, e interleucina 12); un compuesto que mejora el desarrollo de la respuesta de células T helper tipo 1; ARN de interferencia; ARN anti- sentido, vacunas que
25 comprenden antígenos de VHC o combinaciones adyuvantes de de antígenos dirigidas contra VHC, agentes que interactúan con componentes celulares hospederos para bloquear la síntesis de proteínas virales al inhibir la fase de traducción iniciada en el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES, por su sigla en inglés) durante la replicación viral del VHC o para bloquear la maduración y liberación de partículas virales con agentes dirigidos hacia la familia de viroporina de proteínas
30 de membrana tales como, por ejemplo, VHC P7 y similares; y cualquier agente o combinación de agentes que inhiben la replicación del VHC al destinarse sobre otras proteínas de la genoma viral

implicadas en la replicación viral y/o que interfieren con la función de otros objetivos virales, tales como inhibidores de la proteasa NS3/NS4A, helicasa NS3, polimerasa NS5B, proteína NS4A y proteína NS5A.

5 Según otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además otro inhibidor de blancos en el ciclo de vida del VHC, incluyendo, pero sin limitar a, helicasa, polimerasa, metaloproteasa, proteína NS4A, proteína NS5A, y sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

10 Por consiguiente, una realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar o prevenir una infección causada por un virus que contiene ARN que comprende la co-administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de un modulador inmune del huésped y un segundo o más agentes antivirales, o una combinación de los mismos, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de moduladores inmunes del huésped son,
15 pero no se limitan a, interferón- alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón- gamma, una citoquina, una vacuna, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante, y dicho segundo agente antiviral inhibe la replicación de VHC bien sea por inhibición de las funciones celulares hospederas asociadas con la replicación viral o al destinarse sobre otras proteínas del genoma viral. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C
20 (VHC).

Una realización adicional de la presente invención está dirigida a un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende la co-administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de la infección por VHC incluyendo cirrosis e
25 inflamación del hígado, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

Sin embargo, otra forma de realización de la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende la co-administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de uno o más agentes que tratan
30 pacientes para la enfermedad causada por infección de la hepatitis B (VHB), con una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un agente que trata pacientes de la enfermedad causada por la infección de hepatitis B (VHB) puede ser por ejemplo, pero no se limita a L- desoxitimidina, adefovir, lamivudina o tenfovir, o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

Una realización adicional de la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN que comprende la co-administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de uno o más agentes que tratan pacientes con enfermedades causadas por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El agente que trata pacientes con enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede incluir, pero no se limita a, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfmavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC- 114, fosamprenavir, zidovudina , lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC- 125, L- 870812, S- 1360, enfuvirtida (T- 20) o T- 1249, o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo no limitante del virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

Puede ocurrir que un paciente puede ser co- infectado con el virus de la hepatitis C y uno o más de otros virus, incluyendo pero sin limitar al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis A (VHA) y virus de hepatitis B (VHB). Así también se contempla en la presente la terapia de combinación para el tratamiento de tales co- infecciones mediante la co-administración de un compuesto según la presente invención con al menos uno entre un inhibidor de VIH, un inhibidor de VHA y un inhibidor de VHB.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una combinación de compuestos de la invención, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un modulador inmune del huésped y uno o más agentes antivirales adicionales , o una combinación de los mismos, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección causada por un virus que contiene ARN en un paciente, en particular el virus de la hepatitis C. Ejemplos del modulador inmune del huésped son, pero no se limitan a, interferón- alfa, interferón alfa pegilado, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, una vacuna, y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante.

Preferiblemente, dicho agente antiviral adicional inhibe la replicación de VHC bien sea por la inhibición de las funciones celulares hospederas asociadas con la replicación viral o al destinarse sobre otras proteínas del genoma viral.

5 Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores o de otro tipo, la combinación de un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más agentes tal como se definen en la presente anteriormente, se puede emplear en forma pura o, cuando existan tales formas, o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, dicha combinación de agentes terapéuticos puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o combinación de compuestos
10 de interés, o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes como se ha definido anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas pueden ser utilizadas para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN, en particular el virus de la hepatitis C (VHC), al poner en contacto dicho virus con dicha composición farmacéutica. Además, tales composiciones son útiles para el tratamiento
15 o prevención de una infección causada por un virus que contiene ARN, en particular el virus de la hepatitis C (VHC).

Por lo tanto, una realización adicional de la invención está dirigida a un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN, en particular un virus de la hepatitis C (VHC), que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento
20 una composición farmacéutica que comprende un compuesto o combinación de compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes tal como se definen aquí anteriormente, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o dentro de un
25 período predeterminado de tiempo, o los agentes terapéuticos pueden ser administrados como una sola forma de dosificación unitaria.

Los agentes antivirales contemplados para utilizar en tal terapia de combinación incluyen agentes (compuestos o productos biológicos) que son eficaces para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, incluyendo, pero no se limitan a, agentes que interfieren
30 tanto con mecanismos del huésped como virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Tales agentes pueden seleccionarse a partir de otro agente anti- VHC;

un inhibidor de VIH; un inhibidor de VHA, y un inhibidor de VHB.

Otros agentes que pueden ser administrados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen un inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 (también denominado aquí como un inhibidor CYP), el cual se espera inhiba el metabolismo de los compuestos de la invención. Por lo tanto, inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 estaría en una cantidad eficaz para inhibir el metabolismo de los compuestos de esta invención. En consecuencia, el inhibidor CYP se administra en una cantidad suficiente para mejorar una o más características farmacocinéticas (PK) incluyendo, pero sin limitar a, concentración plasmática, biodisponibilidad, área bajo la curva de tiempo de concentración en plasma (AUC), vida media de eliminación, y depuración sistémica, de un compuesto de la invención cuando una o más de sus características farmacocinéticas de dicho compuesto se mejoran en comparación a aquel, en ausencia del inhibidor CYP.

En una realización, la invención proporciona métodos para mejorar la farmacocinética de los compuestos de la invención. Las ventajas de mejorar la farmacocinética de los medicamentos son reconocidas en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Publicación EE.UU. de patente No. 2004/0091527; EE.UU. 2004/0152625; y EE.UU. 2004/0091527). Por consiguiente, una realización de la presente invención proporciona un método que comprende administrar un inhibidor de CYP3A4 y un compuesto de la invención. Otra realización de la presente invención proporciona un método que comprende administrar un compuesto de la invención y un inhibidor de la isoenzima 3A4 ("CYP3A4"), isoenzima 2C19 ("CYP2C19"), isoenzima 2D6 ("CYP2D6"), isozima 1A2 ("CYP1A2"), isoenzima 2C9 ("CYP2C9"), o isoenzima 2E1 ("CYP2E1"). En una realización preferida, el inhibidor CYP preferiblemente inhibe CYP3A4. Cualquier inhibidor CYP que mejora la farmacocinética del compuesto relevante de la invención se puede utilizar en un método de esta invención. Estos inhibidores CYP incluyen, pero no se limitan a, ritonavir (ver, por ejemplo, WO 94/14436), ketoconazol, troleandomicina, 4- metil- pirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina, ditiazem, eritromicina, el VX- 944 y VX- 497. Inhibidores CYP preferidos incluyen ritonavir, ketoconazol, troleandomicina, 4- metil- pirazol, ciclosporina y clometiazol.

Se comprenderá que la administración de la combinación de la invención por medio de un único empaque para el paciente, o empaques para cada formulación, encontrándose en ellos unos

insertos los cuales instruyen al paciente el uso correcto de la invención, es una característica deseable adicional de esta invención.

5 Según un aspecto adicional de la invención es un paquete que comprende al menos un compuesto de la invención y un inhibidor CYP y un inserto de información que contiene indicaciones sobre el uso de la combinación de la invención. En una realización alternativa de la presente invención, el empaque comprende además un agente adicional como se describe en la presente. El agente o agentes adicionales pueden proporcionarse en el mismo paquete o en paquetes separados.

10 Otro aspecto de esto implica un kit empaquetado para un paciente para utilizar en el tratamiento de una infección por VHC o en la prevención de infección por VHC, que comprende: una sola o una pluralidad de la formulación farmacéutica de cada componente farmacéutico; un contenedor que alberga la formulación farmacéutica durante el almacenamiento y antes de la administración, y las instrucciones para llevar a cabo la administración del fármaco de una manera eficaz para tratar o prevenir la infección por VHC.

15 Por consiguiente, esta invención proporciona kits para administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y un inhibidor CYP (y opcionalmente un agente adicional) o sus derivados se preparan de una manera convencional. Típicamente, tal kit comprenderá, ej., una composición de un compuesto de la invención y, opcionalmente el agente adicional en un vehículo farmacéuticamente aceptable (y en uno o en una pluralidad de
20 formulaciones farmacéuticas) e instrucciones escritas para la administración simultánea o secuencial.

En otra realización, se proporciona un kit empacado que contiene una o más formas de dosificación para auto- administración; un medio de contenedor, preferiblemente sellado, para alojar las formas de dosificación durante el almacenamiento y antes de su uso, y las instrucciones
25 para que un paciente lleve a cabo la administración del fármaco. Las instrucciones serán típicamente instrucciones escritas en un inserto de paquete, una etiqueta, y/o en otros componentes del kit, y la forma de dosificación o formas son como se describe en la presente. Cada forma de dosificación puede ser alojada individualmente, como en una hoja de una lamina metálica- laminado plástico con cada forma de dosificación aislada de las demás en células o
30 burbujas individuales, o las formas de dosificación pueden ser alojadas en un solo recipiente, como en una botella de plástico. Los kits presentes también incluirán típicamente medios para el

empaquetado de los componentes del kit individual, es decir, las formas de dosificación, el medio de contenedor, y las instrucciones escritas para el uso. Tal medio de embalaje puede tomar la forma de una caja de cartón o papel, una bolsa de plástico o de papel de aluminio, etc.

DEFINICIONES

- 5 Listadas a continuación están las definiciones de los diferentes términos utilizados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en toda esta especificación y las reivindicaciones, a menos que se limite lo contrario en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo mayor.

10 El término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono o policíclico que comprende al menos un anillo aromático, incluyendo, pero no limitado a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo. Un arilo policíclico es un sistema de anillo policíclico que comprende al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos covalentemente fijados o una combinación de los mismos.

15 El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical aromático mono o policíclico que tiene uno o más átomos de anillo seleccionados a partir de S, O y N, y los restantes átomos del anillo son de carbono, en donde cualquier N o S contenido dentro del anillo puede ser opcionalmente oxidado. Heteroarilo Incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, 20 tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo. Un heteroarilo policíclico puede comprender anillos fusionados, anillos covalentemente fijados o una combinación de los mismos.

De acuerdo con la invención, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos.

25 El término "arilo bicíclico" o "heteroarilo bicíclico" se refiere a un sistema de anillo que consta de dos anillos en donde al menos un anillo es aromático, y los dos anillos pueden ser fusionados o unidos covalentemente.

Los términos "C₁- C₄ alquilo ", " C₁- C₆ alquilo ", "C₁- C₈ alquilo", "C₂- C₄ alquilo," o "C₃- C₆," como se utilizan en la presente, se refieren a radicales hidrocarbonados saturados de 30 cadena lineal o ramificada que contienen entre uno y cuatro, uno y seis, uno y ocho átomos de carbono, o similares, respectivamente. Ejemplos de radicales de C₁- C₈ alquilo incluyen, pero no

se limitan a radicales de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n- butilo, terc- butilo, neopentilo, n- hexilo, heptilo y octilo.

Los términos "C₂- C₈ alquenilo ", "C₂- C₄ alquenilo", " C₃- C₄ alquenilo," o " C₃- C₆ alquenilo," como se utilizan en la presente, se refieren a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y ocho, o dos y cuatro átomos de carbono, o similares, que tienen al menos un enlace doble carbono- carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1- metil- 2- buten- 1- ilo, heptenilo, octenilo, y similares.

Los términos "C₂- C₈ alquinilo", "C₂- C₄ alquinilo", "C₃- C₄ alquinilo", o " C₃- C₆ alquinilo," como se utilizan en la presente, se refieren a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y ocho, o dos y cuatro átomos de carbono, o similares, que tienen al menos un enlace triple carbono- carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1- propinilo, 1- butinilo, heptinilo, octinilo, y similares.

El término " C₃- C₈ cicloalquilo ", o "C₄- C₇ cicloalquilo" como se usan en la presente, se refiere a un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico, y los átomos de carbono pueden ser opcionalmente oxo sustituidos. Ejemplos de C₃- C₈ cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y ejemplos de C₄- C₇ cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y similares.

El término "C₃- C₈ cicloalquenilo" o " C₅- C₇ cicloalquenilo," como se usa en la presente, se refiere a un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un enlace doble carbono- carbono y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente oxo sustituidos. Ejemplos de C₃- C₈ cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares; y ejemplos de C₅- C₇ cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares.

El término "arilalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo arilo sustituido. Los grupos arilalquilo más preferidos son los grupos aril- C₁- C₆- alquilo.

El término "heteroarilalquilo," como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquil-heteroarilo sustituido. Los grupos heteroarilalquilo más preferidos son los grupos heteroarilo- C₁-C₆- alquilo.

Se entiende que cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclico y
 5 fracción de cicloalquenilo descritos en la presente también puede ser un grupo alifático o un grupo alicíclico.

Un grupo "alifático" es una fracción no aromática compuesta de cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno o átomos de otros, y opcionalmente contiene uno o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces
 10 dobles y / o triples. Ejemplos de grupos alifáticos son grupos funcionales, tales como, O, OH, NH, NH₂, C (O), S (O)₂, C (O) O, C (O) NH, OC (O) O, OC (O) NH, OC (O) NH₂, S (O)₂NH, S (O)₂NH₂, NHC (O) NH₂, NHC (O) C (O) NH, NHS (O)₂NH, NHS (O)₂NH₂, C (O) NHS (O)₂, C (O) NHS (O)₂NH o C (O) NHS (O)₂NH₂, y similares, los grupos que comprenden uno o más grupos funcionales, hidrocarburos no aromáticos (opcionalmente sustituidos), y grupos en
 15 donde uno o más carbonos de un hidrocarburo no aromático (opcionalmente sustituido) se sustituye por un grupo funcional. Los átomos de carbono de un grupo alifático pueden ser opcionalmente oxo sustituidos. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica, o una combinación de los mismos y preferiblemente contiene entre 1 y 24 átomos de carbono aproximadamente, más típicamente entre 1 y 12 átomos de carbono aproximadamente. Además
 20 de los grupos de hidrocarburo alifáticos, como se utilizan en la presente, los grupos alifáticos expresamente incluyen, por ejemplo, alcoxiolquilos, polialcoxiolquilos, tales como por ejemplo polialquilenglicoles, poliaminas, poliiminas y los grupos alifáticos pueden ser opcionalmente sustituidos. Un grupo alifático lineal es un grupo alifático no cíclico. Se ha de entender que cuando un grupo alifático o un grupo alifático lineal se dice que "contiene" o "incluye" o
 25 "comprende" uno o más grupos funcionales específicos, el grupo alifático lineal se puede seleccionar de uno o más de los grupos funcionales especificados o una combinación de los mismos, o un grupo en donde uno o más carbonos de un hidrocarburo no aromático (opcionalmente sustituido) se sustituye por un grupo funcional específico. En algunos ejemplos, el grupo alifático lineal se puede representar por la fórmula M- V- M', donde M y M' son cada
 30 uno independientemente ausentes o un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido, y V es un grupo funcional. En algunos ejemplos, V se selecciona del

grupo que consta de C (O), S (O)₂, C (O) O, C (O) N (R¹¹), OC S (O), OC (O) N (R¹¹), S (O)₂ N (R¹¹), N (R¹¹) C (O) N (R¹¹), N (R¹¹) C (O) C (O) N (R¹¹), N (R¹¹) S (O)₂ N (R¹¹), C (O) N (R¹¹) S (O)₂ o C (O) N (R¹¹) S (O)₂ N (R¹¹); en donde R¹¹ es como se define anteriormente. En otro aspecto de la invención, un grupo alifático lineal ejemplar es un alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido, que está interrumpido o terminado por un grupo funcional tal como se describe en la presente.

El término "alicíclico," como se usa en la presente, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o bicíclico mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno, y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente oxo sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo. Tales grupos alicíclicos pueden ser adicionalmente sustituidos.

Los términos "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" se pueden utilizar indistintamente y se refieren a un anillo no aromático o un sistema fusionado de grupos bi o tri- cíclico, donde (i) cada sistema de anillo contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillo puede ser saturado o no saturado (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado, (v) cualquiera de los anillos anteriores pueden ser fusionados a un anillo aromático, y (vi) los átomos de anillo restantes son átomos de carbono los cuales pueden ser opcionalmente oxo sustituidos. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 1,3- dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, y tetrahidrofurilo. Tales grupos heterocíclicos pueden ser adicionalmente sustituidos. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden ser fijados por C o fijados por N (cuando sea posible).

Se entiende que cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclico, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, una fracción alifática o similar, descrita en la presente puede también ser un grupo divalente o multivalente cuando se utiliza como un enlace para conectar dos o más grupos o sustituyentes, los cuales pueden estar en el mismo o diferente átomo.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución por reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, - F, - Cl, - Br, - I, - OH, hidroxilo protegido, - NO₂, - N₃, - CN, - NH₂, amino protegido, oxo, tioxo, - NH- C₁- C₁₂- alquilo, - NH- C₂- C₈- alquenilo, - NH- C₂- C₈- alquinilo, - NH- C₃- C₁₂-

- 5 cicloalquilo, - NH- arilo, - NH- heteroarilo, - NH- heterocicloalquilo, - dialquilamino, - diarilamino, - diheteroarilamino, - O- C₁- C₁₂- alquilo, - O- C₂- C₈- alquenilo, - O- C₂- C₈- alquinilo, - O- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - O- arilo, - O- heteroarilo, - O- heterocicloalquilo, - C (O)- C₁- C₁₂- alquilo, - C (O)- C₂- C₈- alquenilo, - C (O)- C₂- C₈- alquinilo, - C (O)- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - C (O)- arilo, - C (O)- heteroarilo, - C (O)- heterocicloalquilo, - CONH₂, - CONH- C₁- C₁₂- alquilo, -
- 10 CONH- C₂- C₈- alquenilo, - CONH- C₂- C₈- alquinilo, - CONH- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - CONH- arilo, - CONH- heteroarilo, - CONH- heterocicloalquilo, - OCO₂- C₁- C₁₂- alquilo, - OCO₂- C₂- C₈- alquenilo, - OCO₂- C₂- C₈- alquinilo, - OCO₂- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - OCO₂- arilo, - OCO₂- heteroarilo, - OCO₂- heterocicloalquilo, - CO₂- C₁- C₁₂- alquilo, - CO₂- C₂- C₈- alquenilo, - CO₂- C₂- C₈- alquinilo, - CO₂- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - CO₂- arilo, - CO₂- heteroarilo, - CO₂- heterocicloalquilo, -
- 15 OCONH₂, - OCONH- C₁- C₁₂- alquilo, - OCONH- C₂- C₈- alquenilo, - OCONH- C₂- C₈- alquinilo, - OCONH- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - OCONH- arilo, - OCONH- heteroarilo, - OCONH- heterocicloalquilo, - NHC (O) H, - NHC (O)- C₁- C₁₂- alquilo, - NHC (O)- C₂- C₈- alquenilo, - NHC (O)- C₂- C₈- alquinilo, - NHC (O)- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - NHC (O)- arilo, - NHC (O)- heteroarilo, - NHC (O)- heterocicloalquilo, - NHCO₂- C₁- C₁₂- alquilo, - NHCO₂- C₂- C₈-
- 20 alquenilo, - NHCO₂- C₂- C₈- alquinilo, - NHCO₂- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - NHCO₂- arilo, - NHCO₂- heteroarilo, - NHCO₂- heterocicloalquilo, - NHC (O) NH₂, - NHC (O) NH- C₁- C₁₂- alquilo, - NHC (O) NH- C₂- C₈- alquenilo, - NHC (O) NH- C₂- C₈- alquinilo, - NHC (O) NH- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - NHC (O) NH- arilo, - NHC (O) NH- heteroarilo, - NHC (O) NH- heterocicloalquilo, - NHC (S) NH₂, - NHC (S) NH- C₁- C₁₂- alquilo, - NHC (S) NH- C₂- C₈- alquenilo, - NHC (S) NH- C₂- C₈- alquinilo, - NHC (S) NH- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - NHC (S) NH- arilo, - NHC (S) NH- heteroarilo, - NHC (S) NH- heterocicloalquilo, - NHC (NH) NH₂, - NHC (NH) NH- C₁- C₁₂- alquilo, - NHC (NH) NH- C₂- C₈- alquenilo, - NHC (NH) NH- C₂- C₈- alquinilo, - NHC (NH) NH- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - NHC (NH) NH- arilo, - NHC (NH) NH- heteroarilo, - NHC (NH) NH- heterocicloalquilo, - NHC (NH)- C₁- C₁₂- alquilo, - NHC (NH)- C₂- C₈- alquenilo, - NHC (NH)- C₂- C₈- alquinilo, - NHC (NH)- C₃- C₁₂- cicloalquilo, - NHC (NH)- arilo, - NHC (NH)- heteroarilo, - NHC (NH)- heterocicloalquilo, - C (NH) NH- C₁- C₁₂- alquilo, - C (NH) NH- C₂- C₈-
- 25
- 30

alquenilo,- C (NH) NH- C₂- C₈- alquinilo,- C (NH) NH- C₃- C₁₂- cicloalquilo,- C (NH) NH-
 arilo,- C (NH) NH- heteroarilo,- C (NH) NH- heterocicloalquilo,- S (O)- C₁- C₁₂- alquilo,- S (O)-
 C₂- C₈- alquenilo,- S (O)- C₂- C₈- alquinilo,- S (O)- C₃- C₁₂- cicloalquilo,- S (O)- arilo,- S (O)-
 heteroarilo,- S (O)- heterocicloalquilo,- SO₂NH₂,- SO₂NH- C₁- C₁₂- alquilo,- SO₂NH- C₂- C₈-
 5 alquenilo,- SO₂NH- C₂- C₈- alquinilo , - SO₂NH- C₃- C₁₂- cicloalquilo,- SO₂NH- arilo,- SO₂NH-
 heteroarilo,- SO₂NH- heterocicloalquilo,- NHSO₂- C₁- C₁₂- alquilo,- NHSO₂- C₂- C₈- alquenilo,-
 NHSO₂- C₂- C₈- alquinilo,- NHSO₂- C₃- C₁₂- cicloalquilo,- NHSO₂- arilo,- NHSO₂- heteroarilo,-
 NHSO₂- heterocicloalquilo,- CH₂NH₂,- CH₂SO₂CH₃,- arilo, arilalquilo- , - heteroarilo,
 heteroarilalquilo- , - heterocicloalquilo,- C₃- C₁₂- cicloalquilo, polaloxialquilo, polialcoxilo,
 10 metoximetoxil, metoxietoxilo,- SH,- S- C₁- C₁₂- alquilo,- S- C₂- C₈- alquenilo,- S- C₂- C₈-
 alquinilo,- S- C₃- C₁₂- cicloalquilo,- S- arilo,- S- heteroarilo,- S- heterocicloalquilo, o metiltio-
 metilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos, y similares pueden ser adicionalmente
 sustituido.

El término "halógeno", como se usa en la presente, se refiere a un átomo seleccionado de
 15 flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidrógeno" incluye hidrógeno y deuterio. Además, la descripción de un
 átomo incluye otros isótopos de ese átomo siempre y cuando el compuesto resultante sea
 farmacéuticamente aceptable.

Como se describió anteriormente,- L¹- L²- L³- tomados juntos es un grupo enlazador de
 20 preferiblemente entre 6 y 16, 8 y 12, 8 y 16 o 6 y 14 longitudes de enlace. Las longitudes de
 enlace preferidas de 6 a 16, de 8 a 12, 8 a 16 o de 6 a 14 son inclusivas de los enlaces entre el
 enlazador y Y y entre el enlazador y el carbono del anillo de 6 miembros o de 5 miembros de W
 (a cuyo carbono, el enlazador se une). Se ha de entender que cuando el enlazador incluye un
 grupo cíclico, la longitud de enlace preferida 6 a 16, 8 a 12, 8 a 16 o 6 a 14 es la distancia posible
 25 más corta, como se mide en longitudes de enlace, entre Y y el carbono del anillo de 6 o 5
 miembros del grupo W.

El término "grupo activador hidroxilo," como se usa en la presente, se refiere a una
 fracción química lábil la cual se conoce en el estado de la técnica para activar un grupo hidroxilo
 de modo que se apartará durante procedimientos sintéticos tales como una sustitución o una
 30 reacción de eliminación. Ejemplos de grupo activador de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a
 mesilato, tosilato, triflato, p nitrobenzoato- , fosfonato y análogos.

El término "hidroxilo activado," como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activador hidroxilo, como se define anteriormente, incluyendo por ejemplo grupos mesilato, tosilato, triflato, p nitrobenzoato-, fosfonato.

El término "grupo protector hidroxilo," como se usa en la presente, se refiere a una fracción química lábil la cual se conoce en el estado de la técnica para proteger un grupo hidroxilo contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento sintético el grupo protector hidroxilo como se describe en la presente puede ser selectivamente eliminado. Los grupos protectores hidroxilo como se conocen en el estado de la técnica se describen generalmente en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4- metoxibenciloxicarbonilo, terc- butoxi- carbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2- tricloroetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t- butilo, 2,2,2- tricloroetilo, 2- trimetilsilil etilo, alilo, bencilo, trifenil- metilo (tritilo), metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2- (trimetilsilil)- etoximetilo, metanosulfonilo, trimetilsililo, triisopropilsililo, y similares.

El término "hidroxilo protegido", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector hidroxilo, tal como se define anteriormente, incluyendo por ejemplo grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

El término "grupo profármaco hidroxilo," como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo de profracción el cual se conoce en el estado de la técnica por cambiar las propiedades fisicoquímicas, y por lo tanto, biológicas de un fármaco precursor en una forma transitoria, cubriendo o enmascarando el grupo hidroxilo. Después de dicho procedimiento sintético, el grupo profármaco hidroxilo como se describe en la presente debe ser capaz de convertirse de nuevo en un grupo hidroxilo in vivo. Grupos profármacos hidroxilo como se conocen en el estado de la técnica se describen generalmente en Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volumen 53), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1992).

El término "grupo protector amino," como se utiliza en la presente, se refiere a una fracción química lábil la cual se conoce en el estado de la técnica por proteger un grupo amino frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho

procedimiento sintético del grupo protector amino tal como se describe en la presente puede ser selectivamente eliminado. Los grupos protectores amino como se conocen en el estado de la técnica se describen generalmente en TH Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores amino incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, t- butoxycarbonilo, 9- fluorenil-metoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, y similares.

El término "amino protegido", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector amino tal como se definió anteriormente.

El término "grupo saliente" significa un grupo funcional o un átomo el cual puede ser desplazado por otro grupo funcional o un átomo en una reacción de sustitución, tal como por ejemplo una reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos de cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxilo, tales como acetoxilo, trifluoroacetoxilo y similares.

El término "disolvente aprótico," tal como se utiliza en la presente, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como un donante de protones. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N- metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Tales compuestos son bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, y será obvio para aquellos con experiencia en el estado de la técnica que los disolventes individuales o mezclas de los mismos pueden ser preferidos para compuestos específicos y condiciones de reacción, dependiendo por ejemplo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los rangos preferidos de temperatura. Discusiones adicionales de disolventes apróticos pueden encontrarse en los libros de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, cuarta edición, editado por John A. Riddick et al, vol.. II, en las Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

El término "disolvente prótico," como se utiliza en la presente, se refiere a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tales como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol,

propanol, isopropanol, butanol, t- butanol, y similares. Tales disolventes son bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, y será obvio para aquellos con experiencia en el estado de la técnica que los disolventes individuales o mezclas de los mismos pueden ser preferibles para los compuestos específicos y condiciones de reacción, dependiendo por ejemplo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los rangos de temperatura preferidos. Otras discusiones de disolventes protogénicos se pueden encontrar en los libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4^a ed, editado por John A. Riddick y otros, vol.. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son sólo aquellos que resultan en la formación de compuestos estables. El término "estable", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que poseen la suficiente estabilidad para permitir la fabricación y los cuales mantienen la integridad del compuesto por un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y se purificó adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede apreciarse por un experto, métodos adicionales para sintetizar los compuestos de la Fórmula en la presente serán evidentes para los expertos en el estado de la técnica. Adicionalmente, los diferentes pasos sintéticos pueden realizarse en una secuencia alterna u orden para proporcionar los compuestos deseados. Transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en la presente se conocen en el estado de la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2^a ed. Wiley- VCH (1999); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994), y L. Paquette, ed, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis John Wiley and Sons (1995), y las ediciones posteriores de los mismos.

El término "sujeto", como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Más preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, peces, pájaros y similares.

Los compuestos de esta invención pueden ser modificados mediante la adición de funcionalidades adecuadas para mejorar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en el estado de la técnica y pueden incluir aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, la sangre, el sistema linfático, el sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisómeras que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención está destinada a incluir todos los isómeros posibles, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o mediante la resolución de las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo con la presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas las cuales son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Detalles adicionales acerca de las resoluciones se pueden encontrar en Jacques, Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto los isómeros geométricos E y Z como los isómeros cis y trans. Asimismo, todas las formas tautómeras también están destinadas a ser incluidas. Los tautómeros pueden ser cíclicos o acíclicos. La configuración de cualquier enlace doble carbono- carbono que aparece en la presente se selecciona sólo por conveniencia y no está destinada a designar una configuración particular, a menos que el texto especifique lo contrario, por lo tanto un enlace doble carbono- carbono o un enlace doble carbono- heteroátomo ilustrado arbitrariamente en la presente como trans puede ser cis, trans, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Ciertos compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas de conformación estables que pueden ser separables. La asimetría de Torsión debido a la rotación

restringida alrededor de un único enlace asimétrico, por ejemplo debido a un impedimento estérico o tensión anular, puede dar lugar a una separación de diferentes formas conformacionales. La presente invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

- 5 Tal como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del sano criterio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y son proporcionales con una tasa razonable de beneficio / riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el estado de la
- 10 técnica. Por ejemplo, S. M. Berge. Las sales farmacéuticamente aceptables se describen en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1- 19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales no tóxicas de adición de ácido
- 15 que son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante otros métodos utilizados en el estado de la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a adipato, alginato,
- 20 ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentano- propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2- hidroxí- etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilo de sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2- naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato,
- 25 oleato, oxalato, palmitato , pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p- toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado cationes de amonio no
- 30 toxico, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones tales como haluro,

hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

Tal como se utiliza en la presente, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos adecuados de ésteres incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos alifáticos carboxílicos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanedioico, en donde cada fracción de alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se utiliza en la presente, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención, los cuales están, dentro del alcance del sano criterio médico, y son adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, son proporcionales con una tasa razonable de riesgo/beneficio, y son efectivos para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", tal como se utiliza en la presente, significa un compuesto el cual es convertible *in vivo* mediante medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) en un compuesto de la invención. Varias formas de profármacos son conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo, como se discute en Bundgaard, (ed.), *Diseño de profármacos*, Elsevier (1985); Widder y col. (Ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard- Larsen, (ed). " Design and Application of Prodrugs," *Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5, 113- 191 (1991); Bundgaard, y otros, *Journal of Drug Delivery Reviews* 8:1- 38 (1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); Higuchi y Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975), y Bernard Testa y Mayer Joaquín, " Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology", John Wiley e hijos, Ltd. (2002).

La presente invención se refiere también a solvatos de los compuestos de la Fórmula (I), por ejemplo hidratos.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos farmacéuticamente aceptables y métodos de tratamiento de infecciones virales a

través de la administración de profármacos de compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos es covalentemente unida a través de un enlace de amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de compuestos de la invención. Los residuos aminoácidos incluyen, pero no se limitan a los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluye 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3- metilhistidina, norvalina, beta- alanina, ácido gamma- aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y sulfona de metionina. También se contemplan tipos de profármacos adicionales. Por ejemplo, grupos carboxilo libres pueden derivatizarse como amidas o ésteres de alquilo. Grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse utilizando grupos incluyendo pero sin limitar a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, tal como se indica en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y grupos amino, tales como profármacos de carbonato, esteres de sulfato y esteres de sulfonato de grupos hidroxilo. También se incluyen la derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi) metilo y (aciloxi) etilo en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen pero no se limitan a funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un grupo éster de aminoácido tal como se describe anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med.. Chem.*, 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas fracciones de profármacos pueden incorporar grupos incluyendo pero sin limitar a funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

25 COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulada junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en la presente, el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un relleno no tóxico, sólido inerte, semi- sólido o líquido, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que

pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa de etilo y acetato de celulosa; tragacanto en polvo, malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol, ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes buffer tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de buffer de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presente en la composición, según el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por inhalación de pulverización, de manera tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualesquiera portadores, coadyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de liberación. El término parenteral como se utiliza en la presente incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, inyección intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3- butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico,

polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

5 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, se pueden formular según la técnica conocida utilizando dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril inyectable, suspensión o emulsión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3- butanodiol. Entre los
10 vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer's, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

15 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable retardar la
20 absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se lleva a cabo disolviendo o
25 suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de depósito se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida- poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las
30 formulaciones de depósito inyectables se preparan también atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se fundirán en el recto o la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) rellenos o agentes rendidores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglomerantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar- agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también pueden comprender agentes buffer.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas sólidas de dosificación de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente(s) activo (s) sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones encapsuladoras que pueden ser usadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones,

pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y conservantes o buffers necesarios que puedan requerirse. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

5 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

10 Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

15 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar liberación controlada de un compuesto para el cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse bien sea proporcionando una membrana controladora de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

20 Para la administración pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma particulada sólida o líquida mediante administración directa por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Formas particuladas sólidas o líquidas del compuesto activo preparadas para la práctica de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable, es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe con la inhalación y hacia los bronquios y alvéolos de los pulmones. La liberación de terapéuticos en forma de aerosol, especialmente antibióticos en aerosol, es conocida en la técnica (véase, por ejemplo patente de EE.UU. No. 5.767.068 a VanDevanter Pat. EE.UU. No. 5.508.269 de Smith, y WO 98/43650 por Montgomery, todas se incorporan en la presente como referencia). Una discusión de la administración pulmonar de antibióticos también se encuentra en la Patente de EE.UU. No. 6.014.969, incorporada en la presente como referencia.

30 ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Una cantidad inhibidora o dosis de los compuestos de la presente invención puede estar en el rango entre 0.01 mg/kg y 500 mg/kg aproximadamente, alternativamente entre 1 y 50 mg/kg aproximadamente. Cantidades o dosis inhibidoras también variarán dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de co- uso con otros agentes.

5 Según los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales, condiciones son tratadas o prevenidas en un paciente tal como un humano u otro animal mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en tales cantidades y durante tal tiempo según sea necesario para alcanzar el resultado deseado.

10 Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, a una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación ó siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito
15 anteriormente puede estar en el rango entre 0,1 mg/kg y 500 mg/kg aproximadamente, preferiblemente entre 1 y 50 mg/kg aproximadamente. Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de co- uso con otros agentes. Se comprenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidida por el médico a cargo dentro del alcance del sano juicio
20 médico. El nivel de dosis específica terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado, la duración del
25 tratamiento; fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un humano u otro animal en única dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, entre 0.01 y 50 mg/kg de peso corporal o más habitualmente entre 0.1 y 25 mg/kg de peso corporal. Las
30 composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento según la presente

invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento entre 10 mg y 1000 mg del compuesto (s) de esta invención por día en una única dosis o en dosis múltiples.

Los compuestos de la presente invención descritos en la presente, por ejemplo, pueden administrarse por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea, o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que varía entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco particular. Los métodos en la presente contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición del compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán entre 1 y 6 veces por día aproximadamente o, alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede ser utilizada como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con excipientes o vehículos farmacéuticamente para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá entre 5% y 95% aproximadamente del compuesto activo (peso/peso). Alternativamente, tales preparaciones pueden contener entre 20% y 80% aproximadamente de compuesto activo.

Dosis inferiores o superiores a las indicados anteriormente pueden ser requeridas. Regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, condición o los síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, condición o síntomas, y el juicio del médico tratante.

Tras la mejora de la condición del paciente, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención pueden administrarse, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, se pueden reducir, como una función de los síntomas, a un nivel en el que se mantiene la condición mejorada cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo,

requerir un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo sobre cualquier recurrencia de síntomas de la enfermedad.

5 Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula descrita en este documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre 1 a 100% aproximadamente, y más preferiblemente entre 5 a 95% aproximadamente de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden ser administrados por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, a partir de los compuestos de esta invención. Alternativamente, estos 10 agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una única composición.

Dichos "agentes terapéuticos o profilácticos adicionales " incluyen pero no se limitan a terapias inmunológicas (por ejemplo, el interferón), las vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes anti- inflamatorios tales como los corticosteroides o antiinflamatorios no 15 esteroideos, broncodilatadores tales como agonistas beta- 2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo, teofilina), mucolíticos, anti- muscarinicos, anti- leucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por ejemplo, antagonistas de ICAM), antioxidantes (por ejemplo, la N- acetilcisteína), agonistas de citoquinas, antagonistas de citoquinas, surfactantes pulmonares y/o agentes antimicrobianos y agentes anti- virales (por ejemplo, la ribavirina y amantadina). Las 20 composiciones según la invención también pueden utilizarse en combinación con la terapia de reemplazo génico.

TERAPIA DE COMBINACIÓN Y ALTERNANCIA PARA VHC

Se ha reconocido que variantes fármaco- resistentes del VHC pueden surgir después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a fármacos más normalmente se produce por la mutación de un gen que codifica para cierta proteína tal como una enzima
 5 utilizada en replicación viral, y más típicamente en el caso de VHC, ARN polimerasa, proteasa, o helicasa.

Recientemente, se ha demostrado que la eficacia de un fármaco contra una infección viral, tal como el VIH, puede ser prolongada, aumentada, o restaurada por la administración del fármaco en combinación o alternancia con un segundo, o tercer quizás compuesto antiviral que
 10 induce una mutación diferente de la causada por el fármaco principal. Alternativamente, la farmacocinética, biodistribución, u otro parámetro del fármaco pueden alterarse por dicha terapia de combinación o alternancia. En general, la terapia combinada se prefiere típicamente sobre la terapia de alternancia porque induce múltiples tensiones simultáneas en el virus.

Un compuesto de la presente invención también pueden administrarse en combinación o
 15 alternancia con el agente antiviral. Agentes antivirales de ejemplo incluyen ribavirina, interferón, interleucina o un profármaco estabilizada de cualquiera de ellos. Más ampliamente descrito, el compuesto puede administrarse en combinación o alternancia con cualquiera de los fármacos anti- VHC listados en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13: Tabla de compuestos anti- hepatitis C en desarrollo clínico actual		
Nombre del Fármaco	Categoría del fármaco	Laboratorio Farmacéutico
PEGASYS interferón pegilado alfa- 2a	Interferón de acción prolongada	Roche
INFERGEN interferon alfacon- 1	Interferón de acción prolongada	InterMune
OMNIFERON interferón natural	Interferón de acción prolongada	Viragen
ALBUFERON	Interferón de acción prolongada	Human Genome Sciences
REBIF interferón beta- la	Interferón	Ares- Sero
Omega Interferón	Interferón	BioMedicine
Alfa Interferón Oral	El interferón oral	Amarillo Biociencias
Gama Interferón- lb	Anti- fibrótico	InterMune

IP- 501	Anti- fibrótico	InterMune
Merimebodib VX- 497	inhibidor de IMPDH (Inosinmonofosfato deshidrogenasa)	Vertex
AMANTADINA (Symmetrel)	Agente Antiviral Amplio	Endo Labs Solvay
IDN- 6556	Regulación de Apoptosis	Idun Pharma.
XTL- 002	Anticuerpo monoclonal	XTL
VHC/MF59	Vacuna	Quiron
CIVACIR	Vacuna terapéutica de Anticuerpos policlonales	NABI Innogenetics
VIRAMIDINA	Análogo de Nucleósido	ICN
ZADAXIN (timosina alfa-1)	Inmunomodulador	Sci Clone
CEPLENE (histamina)	Inmunomodulador	Maxim
VX 950/LY 570310	Inhibidor de la proteasa	Vertex/Eli Lilly
ISIS 14803	Antisentido	Isis Farmaceutical/Elan
IDN- 6556	Inhibidor de la caspasa	Idun Pharmaceuticals
JTK 003	Inhibidor de la polimerasa	AKROS Pharma
Tarvacin	Terapia anti- fosfolípida	Peregrine
VHC- 796	Inhibidor de la polimerasa	ViroPharma/Wyeth
CH- 6	Inhibidor de la proteasa	Schering
ANA971	Isatoribina	ANADYS
ANA245	Isatoribina	ANADYS
CPG 10101 (Actilon)	Inmunomodulador	Coley
Rituximab (Rituxam)	Anticuerpo Monoclonal Anti- CD20	Genetech/IDEC
NM283 (Valopicitabine)	Inhibidor de la polimerasa	Idenix Pharmaceuticals
HepXTM- C	Anticuerpo Monoclonal	XTL
IC41	Vacuna Terapéutica	Intercell
Medusa Interferón	Interferón de acción más prolongada	Flamel Technology
E- 1	Vacuna Terapéutica	Innogenetics
Multiferón	Interferón de acción prolongada	Viragen
BILN 2061	Inhibidor de la proteasa	Boehringer- Ingelheim
TMC435350	Inhibidor de la proteasa	Tibotec/Medivir
Telaprevir (VX- 950)	Inhibidor de la proteasa	Vertex
Boceprevir (SCH 503034)	Inhibidor de la proteasa	Schering- Plough
ACH- 1625	Inhibidor de la proteasa	Achillion
ABT- 450	Inhibidor de la proteasa	Abbott/Enanta
BI- 201335	Inhibidor de la proteasa	Boehringer- Ingelheim
PHX- 1766	Inhibidor de la proteasa	Phenomix
VX- 500	Inhibidor de la proteasa	Vertex

MK- 7009	inhibidor de la proteasa	Merck
R7227 (ITMN- 191)	inhibidor de la proteasa	InterMune
Narlaprevir (SCH 900518)	Inhibidor de la proteasa	Schering/Merck
Alinia (nitazoxanida)	Por determinar	Romark
ABT- 072	Inhibidor de la polimerasa	Abbott
ABT- 333	Inhibidor de la polimerasa	Abbott
Filibuvir (PF- 00868554)	Inhibidor de la polimerasa	Pfizer
VCH- 916	Inhibidor de la polimerasa	Vertex
R7128 (PSI6130)	Inhibidor de la polimerasa	Roche/Pharmasset
IDX184	Inhibidor de la polimerasa	Idenix
INX- 189	Inhibidor de la polimerasa	Inhibitex
PSI- 7977	Inhibidor de la polimerasa	Pharmasset
PSI- 938	Inhibidor de la polimerasa	Pharmasset
R1626	Inhibidor de la polimerasa	Roche
MK- 3281	Inhibidor de la polimerasa	Merck
PSI- 7851	Inhibidor de la polimerasa	Pharmasset
ANA598	Inhibidor de la polimerasa	Anadys Pharmaceuticals
BI- 207127	Inhibidor de la polimerasa	Boehringer- Ingelheim
GS- 9190	Inhibidor de la polimerasa	Gilead
VCH- 759	Inhibidor de la polimerasa	Vertex
Clemizole	Inhibidor de NS4B	Eiger Biopharmaceuticals
A- 832	Inhibidor de NS5A	ArrowTherapeutics
BMS- 790052	Inhibidor de NS5A	Bristol- Myers- Squibb
BMS- 824393	Inhibidor de NS5A	Bristol- Myers- Squibb
GS- 5885	Inhibidor de NS5A	Gilead
ITX5061	Inhibidor de entrada	iTherx
GS- 9450	Inhibidor de la caspasa	Gilead
ANA773	Agonista de TLR	Anadys
CYT107	Inmunomodulador	Cytheris
SPC3649 (LNA- antimiR TM - 122)	microARN	Santaris Pharma
Debio 025	Inhibidor de la Ciclofilina	Debiopharm
SCY- 635	Inhibidor de la Ciclofilina	Scynexis

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente se les concede el sentido comúnmente conocidos por los experto en el estado de la técnica. Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente publicadas, y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

ABREVIATURAS

Las abreviaturas que pueden utilizarse en las descripciones del esquema y los ejemplos que siguen son: Ac para acetilo; AcOH para el ácido acético; AIBN para azobisisobutironitrilo; BINAP para el 2,2'-bis (difenilfosfino)- 1,1'-binaftilo; Boc₂O para di- terc- butil- dicarbonato; Boc para *t*-butoxicarbonilo; Bpoc para 1- metil- 1- (4- bifenilil) etil carbonilo; BtOH para 1-
5 hidroxibenzotriazol; Bz para benzoilo; Bn para bencilo; BocNHOH para N- hidroxycarbamato de terc- butilo; *t* BuOK para terc- butóxido potásico; Bu₃SnH para hidruro de tributilestano; BOP para hexafluorofosfato de (benzotriazol- 1- iloxi) tris (dimetilamino)- fos- fonio; salmuera para solución de cloruro sódico en agua; Cbz para carbobenciloxilo; CDI para carbonildiimidazol; CH₂Cl₂ para diclorometano; CH₃ para metilo; CH₃CN para acetonitrilo; Cs₂CO₃ para el
10 carbonato de cesio; CuCl para cloruro de cobre (I); CuI para yoduro de cobre (I); dba para dibenciliden acetona; dppb para difenilfosfino butano; DBU para 1,8- diazabicyclo [5.4.0] undec- 7- eno; DCC para N, N'- dicyclohexilcarbodiimida; DEAD para dietilazodicarboxilato; DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; DIBAL- H para hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA o (i- Pr)₂EtN para N, N- diisopropiletilamina; peryodinano Dess- Martin para 1,1,1- tris (acetiloxi)-
15 1,1- dihidro- 1,2- benziiodoxol- 3- (1H)- ona; DMAP para 4- dimetilaminopiridina; DME para el 1,2- dimetoxi- etano; DMF para N, N- dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; DMT para di (p- metoxifenil)fenilmetilo o dimetoxitritilo; DPPA para difenilfosforilazida; EDC para N- (3- dimetilaminopropil)- N'- etilcarbodiimida; EDC HCl para hidrocloreto de N- (3- dimetilamino- propil)- N'- etilcarbodiimida; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para el etanol;
20 Et₂O para el éter dietílico; Fmoc para 9- fluorenilmetoxycarbonilo; catalizador Grubbs- 1 para bencilideno- bis (triciclohexilfosfina) diclororutenio; HATU para hexafluorofosfato de O- (7- azabenzotriazol- 1- il)- N, N, N', N'- tetrametiluronio; HCl para el cloruro de hidrógeno; HOBT para 1- hidroxibenzotriazol; K₂CO₃ para carbonato de potasio, *n*- BuLi para *n*- butil- litio; *i*- BuLi para *i*- butil- litio, *t*- BuLi para *t*- butil- litio; PhLi para fenil- litio; LDA para
25 diisopropilamida de litio; LiTMP para 2,2,6,6- tetrametilpiperidinato de litio; MeOH para metanol; Mg para magnesio; MOM para metoximetilo; Ms para mesilo ó- SO₂- CH₃; Ms₂O de anhídrido metanosulfónico o mesilo- anhídrido; NaBH₄ para borohidruro de sodio; NaBH₃CN para cianoborohidruro de sodio; NaN (TMS)₂ para bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaCl para cloruro de sodio; NaH para hidruro de sodio; NaHCO₃ para bicarbonato de sodio o hidrógeno
30 carbonato de sodio; Na₂CO₃ para carbonato de sodio; NaOH para hidróxido de sodio; Na₂SO₄ para sulfato de sodio; NaHSO₃ para bisulfito de sodio o hidrógeno sulfito de sodio; Na₂S₂O₃ para

tiosulfato de sodio; NH_2NH_2 para hidrazina; NH_4HCO_3 para bicarbonato de amonio; NH_4Cl para cloruro de amonio; NMMO para N- metilmorfolina N- óxido; NaIO_4 para peryodato de sodio; Ni para níquel; OH para hidroxilo; OsO_4 para tetróxido de osmio; Pd para el paladio; Ph para fenilo; PMB para p- metoxibencilo; POPd para dihidrógeno diclorobis(di- terc- butilfosfinito- κP) paladato (II); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ para tris (dibenciliden- acetona) dipaladio(0); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ para tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0); $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ para trans- diclorobis (trifenil- fosfina) paladio (II); Pt para el platino; Rh para rodio; rt para temperatura ambiente; Ru para rutenio; SEM para (trimetilsilil) etoximetilo; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; TBS para terc- butil dimetilsililo; TEA o Et_3N para trietilamina; Teoc para 2- trimetilsilil- etoxi- carbonilo; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; TMEDA para N, N, N', N'- tetrametiletilendiamina; TPP o PPh_3 para trifenil- fosfina; Troc para 2,2,2- tricloroetil carbonilo; Ts para tosilo o- $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; T_2SO para anhídrido tolilsulfónico o tosilo- anhídrido; TsOH para ácido p- tolilsulfónico; TMS para trimetilsililo; TMSCl para cloruro de trimetilsililo, o catalizador Zhan- 1b para rutenio(II) dicloruro de 1,3- bis(2,4,6- trimetilfenil)- 4,5- dihidroimidazol- 2- ilideno[2- (iso- propoxi)- 5- (N,N- dimetilaminosulfonyl)fenil]metileno

MÉTODOS SINTÉTICOS

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos por los cuales los compuestos de la invención pueden prepararse. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o pueden prepararse por métodos de la bibliografía bien establecidos conocidos por los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto normal en la técnica que los compuestos definidos anteriormente pueden ser sintetizados por la sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las síntesis mostradas a continuación. También será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los pasos de protección y desprotección selectivas, así como el orden de los mismos, pueden llevarse a cabo en orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis a continuación. Las variables se definen como antes salvo que se indique otra cosa a continuación.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante varias rutas sintéticas diferentes a partir de una variedad entre heteroarilo fusionado de anillo de 5- 6 miembros, heteroarilo de anillo de 5 miembros, e intermedios relacionados. Un método de

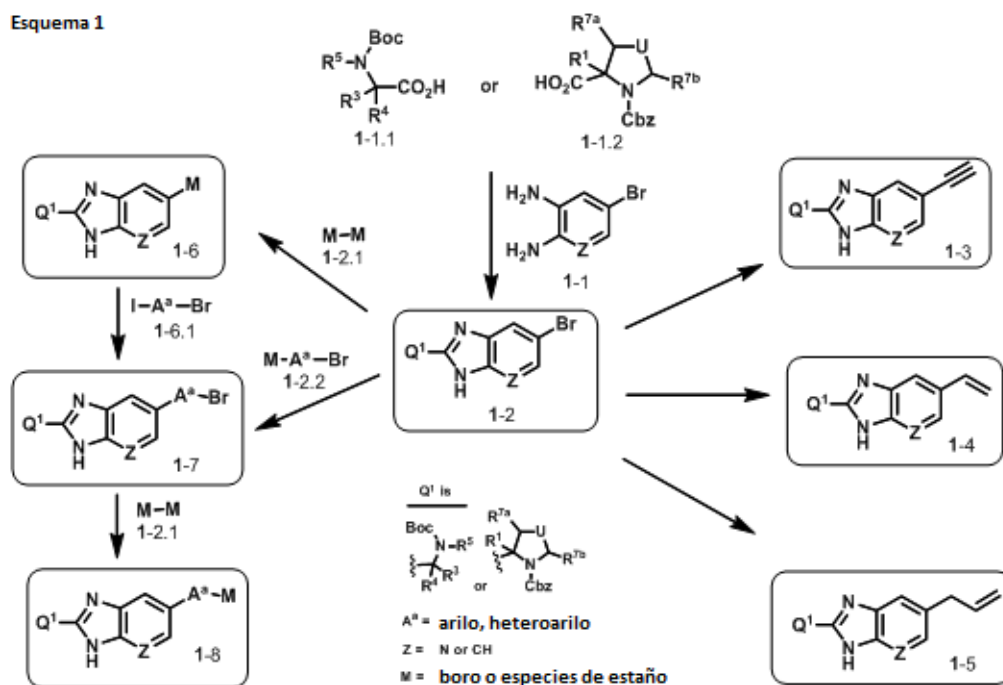
ejemplo se muestra en los Esquemas 1, 2, 3, y 4. Una retro síntesis de los compuestos del título incluye la formación directa de un heterociclo apropiado (heteroarilo fusionado de anillo 5- 6- miembros o heteroarilo de anillo de 5 miembros) opcionalmente con un enlace macrocíclico adecuado, seguido por la unión de un grupo taponador adecuado ("*capping*") (tal como $\sim \text{C}(\text{O})$

5 R6), más algunas manipulaciones de grupos funcionales en el medio y/o después. Varios intermedios de heteroarilo fusionado de anillo de 5- 6- miembros o heteroarilo de anillo de 5 miembros son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, ver los volúmenes enciclopédicos editados por A.R. Katrizky, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" 1984; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II ", 1996;" Comprehensive Heterocyclic Chemistry
10 III" 2008.

Una síntesis general y posterior elaboración de algunos intermedios relacionados de 6 miembros fusionados con imidazol se resumen en el Esquema 1, en el que Z es N o CH.

La síntesis se inicia a partir de la construcción de una imidazopiridina o bencimidazol 1- 2 opcionalmente sustituidos, el cual puede obtenerse por condensación de un aminoácido o sus
15 derivados o 1- 1.1 o 1- 1.2 con 2,3- diaminopiridina o 1,2- diaminobenceno 1- 1 bajo condiciones conocidas por los expertos en la técnica. El cerramiento del anillo de imidazol puede llevarse a cabo ya sea en un solo reactor en calor, opcionalmente en presencia de un ácido y/o con un reactivo de deshidratación tal como ácido polifosfórico, o en dos pasos: 1) formación de amidas entre diamina 1- 1 y amino ácido 1- 1.1 ó 1- 1.2 en presencia de un reactivo de condensación tal
20 como EDC.HCl, DCC o similares; ó a través de un enfoque de anhídrido mixto por reacción del ácido 1- 1.1 ó 1- 1.2 con un cloroformiato tal como cloroformiato de metilo, cloroformiato de isobutilo , o similares, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, DMAP, N- metilmorfolina, o similares, seguido por tratamiento del anhídrido mixto con diamina 1- 1, y 2) el cerramiento del anillo heterocíclico en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido
25 sulfúrico o similares o un reactivo de deshidratación tal como HATU o similares, opcionalmente con calor. Otras imidazopiridinas o bencimidazoles con más sustitución pueden prepararse de manera similar usando los procedimientos descritos en la presente.

Esquema 1

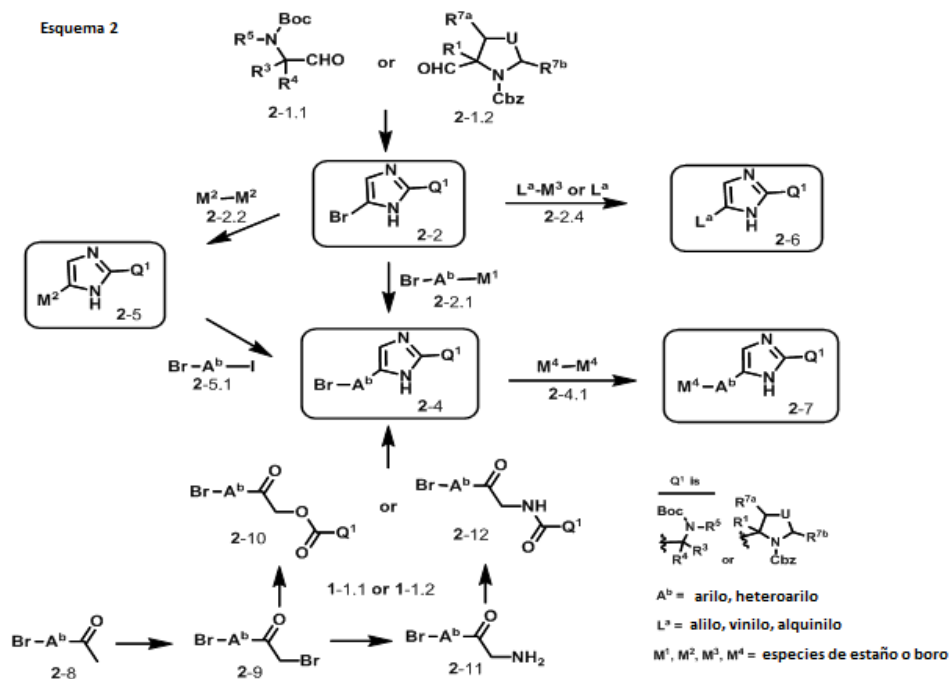


La imidazopiridina o bencimidazol 1- 2 puede someterse a condiciones de acoplamiento de Suzuki, Stille o relacionadas conocidas por los expertos en la técnica (ver los *reviews* de: A. Suzuki, *Pure Applied Chem.*, 1991, 63, 419; A. Suzuki, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 2002, 1, 249; A. Anastasia, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 2002, 1, 311, F. Bellina, *Synthesis*, 2004, 2419; M.G. Organ, *Synthesis* 2008, 2776, AT Lindhardt, *Chem.- A European J.* 2008, 14, 8756,. E.A.B. Kantchev, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 2768, V. Farina, *Advances in Metal- Organic Chem.*, 1996, 5:1) con diferentes socios de acoplamiento para proporcionar una variedad de intermedios importantes. Por ejemplo, el acoplamiento de Sonogashira entre el bromuro 1- 2 y trimetilsililacetileno puede generar el alquino 1- 3 después de la eliminación de TMS por K_2CO_3 en MeOH. Alternativamente, el bromuro 1- 2 puede acoplarse con tributilvinilestano a través de las condiciones de reacción de Stille conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar alqueno 1- 4. De manera análoga, una intermedio de alilo 1- 5 clave puede prepararse por la reacción de Stille a partir de bromuro 1- 2 con un alilestano como aliltributilestano.

Alternativamente, el bromuro 1- 2 puede convertirse en un intermedio clave 1- 7 al reaccionar selectivamente con el reactivo metálico 1- 2.2 bajo las condiciones de Suzuki o Stille que son conocidas por los expertos en la técnica. Sin embargo, alternativamente, el intermedio 1-

7 puede prepararse por tratamiento de bromuro 1- 2 con el agente dimetálico 1- 2.1 para proporcionar el organometálico 1- 6, seguido por acoplamiento con el compuesto de bromoyodoarilo 1- 6.1, ambos pueden estar bajo las condiciones de reacción de Suzuki o Stille previamente descritas. El bromuro 1- 7 puede convertirse adicionalmente en el organometálico 1- 8 con el agente dimetálico 1- 2.1 usando las condiciones descritas anteriormente para preparar 1- 6.

Cabe señalar que, opcionalmente, el grupo NH de todos los intermedios de imidazopiridina o bencimidazol relacionados mencionados anteriormente puede ser protegido con un grupo protector amino, tal como SEM (es decir, SEM- Cl, NaH), Boc, Cbz, Teoc, Troc, o similares.

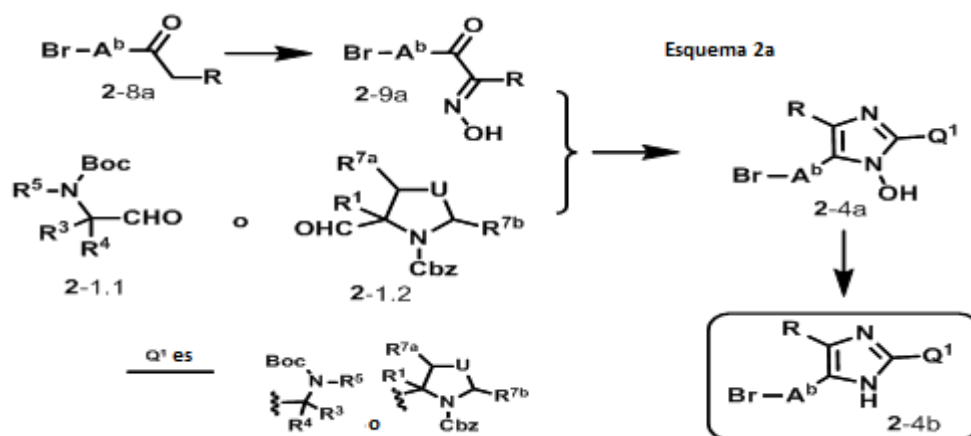


Una síntesis típica de intermedios relacionados de imidazol es análoga a la de los intermedios de imidazopiridina o bencimidazol. Como se muestra en el Esquema 2, el bromo-imidazol 2- 2 puede ser sintetizado por condensación del aldehído 2- 1.1 ó 2- 1.2 derivado de aminoácido y glioxal en presencia de amoníaco metanólico, seguido por bromación del anillo de imidazol en las condiciones que son conocidas por los expertos en la técnica. La bromación del anillo de imidazol puede realizarse en un solo reactor (un solo paso) mediante NBS, bromo, 2,4,4,6- tetrabromo- 2 ,5- ciclohexadienona, o similar, o en dos pasos: 1) formación de dibromuro en presencia de reactivo de bromación de exceso tal como NBS, bromo, 2,4,4,6-

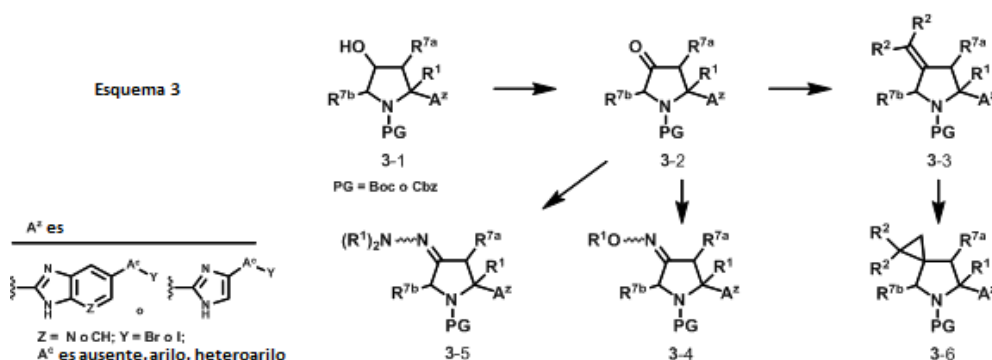
tetrabromo- 2,5- ciclohexadienona, o similares, opcionalmente con calor, y 2) reducción del dibromuro a monobromuro en presencia de un reactivo reductor tal como NaHSO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, Na_2SO_3 , o similares. El bromuro 2- 2 luego puede ser servido como un intermedio común desarrollable adicionalmente en muchos otros derivados de imidazol utilizando la química

5 discutida en el Esquema 1. Por ejemplo, el bromuro 2- 2 puede acoplarse con alilo de estaño o vinilo de estaño o TMS- acetileno para proporcionar el intermedio 2- 6. También, el bromuro 2- 2 puede convertirse en el intermedio clave 2- 4 al reaccionar selectivamente con el reactivo metálico 2- 2.1 bajo las condiciones de Suzuki o Stille para proporcionar el intermedio clave 2- 4. Sin embargo, alternativamente, el intermedio 2- 4 puede prepararse por tratamiento de
10 bromuro 2- 2 con el agente dimetálico 2- 2.2 para proporcionar el organometálico 2- 5, seguido por acoplamiento con el compuesto bromoyodoarilo 2- 5.1, ambos pueden estar bajo las condiciones de reacción de Suzuki o Stille previamente descritas. El bromuro 2- 4 puede convertirse después en organometálico 2- 7 con el agente dimetálico 2- 4.1 utilizando las condiciones descritas anteriormente para la preparación del intermedio 2- 5.

15 Sin embargo, alternativamente, el bromuro de arilo o heteroarilo 2- 4 también se puede derivar a partir de bromocetona 2- 9, que puede prepararse a partir de la correspondiente cetona 2- 8 en la presencia de un reactivo de bromación tal como NBS, bromo, o similares, opcionalmente en presencia de un ácido y/o con calentamiento. La bromocetona 2- 9 puede ser convertida en la correspondiente amina 2- 11 mediante la sustitución de azida seguido por
20 reducción, o acoplada con el ácido amino protegido 1- 1.1 1- 1.2 en presencia de una base tal como Et_3N o DIPEA para proporcionar ceto- éster 2- 10. De manera similar, la amina 2- 11 puede convertirse en la correspondiente ceto- amida 2- 12 a través de la condensación con el amino ácido apropiado bajo condiciones estándar de formación de amidas. Tanto 2- 12 como 2- 13 pueden transformarse a través del intermedio clave 2- 4 a través de calentamiento con
25 NH_4OAc bajo condiciones térmicas o de microondas.

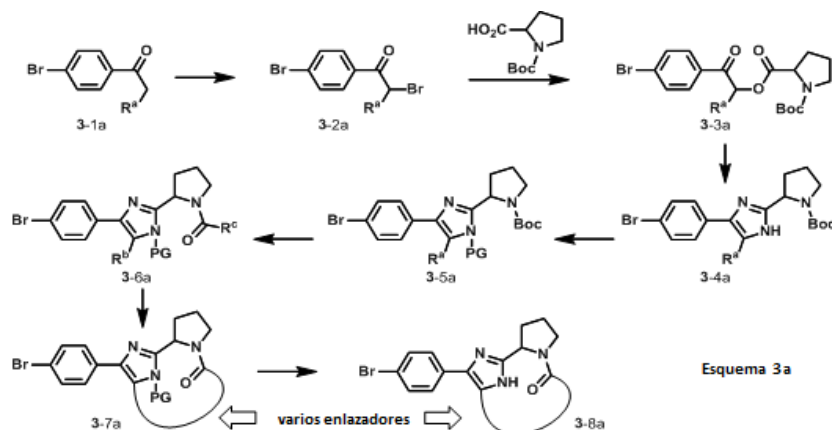


La síntesis de los intermedios de imidazol 4,5- disustituídos relacionados es análoga a la descrita en el Esquema 2. Alternativamente, estos intermedios de imidazol pueden sintetizarse a partir de la cetona 2- 8a (Esquema 2a) a través de nitrosación (nitrito sódico, HCl) a cetooxima 2- 9a, que se puede ciclar con aldehído 2- 1.1 ó 2- 1.2 a 1- hidroximidazol 2- 4a en la presencia de amoníaco o hidróxido de amonio. La reducción de 2- 4a con un reactivo reductor adecuado tal como trietil fosfito puede conducir al imidazol 2- 4b de requerido.



Como se muestra en el Esquema 3, un compuesto 3- 1 que contiene un grupo hidroxilo sustituido en la posición C4 del anillo de pirrolidina puede ser ilustrado por los intermedios 1- 2, 1- 3, 1- 4, 1- 5, 1- 7, 2- 2, 2- 4, y 2- 6 cuando U es CH(OH) como se muestra en los Esquemas 1- 2. La oxidación de 3- 1 por una variedad de agentes de oxidación, tales como peryodinano Dess-Martin opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético o ácido canforsulfónico puede proporcionar la cetona 3- 2. Más reactivos y condiciones para la oxidación de un alcohol a una cetona pueden encontrarse en *Comprehensive Organic transformations*, R.C. Larock Ed., Wiley- RCH, 1999, página 1236- 1249. 3- 2 puede entonces servir como un intermedio universal para la derivatización adicional a olefina 3- 3, oxima 3- 4 e hidrazona 3- 5. La olefinación de 3- 2

puede ser realizada por distintos tipos de reacción de Wittig o Reacción de Peterson, reactivos y condiciones más detalladas pueden encontrarse en *Comprehensive Organic transformations*, R.C. Larock Ed., Wiley- RCH, 1999, página 327- 350. La olefina 3- 3 se puede convertir en ciclopropano 3- 6 a través de la bien conocida ciclopropanación de Simmons Smith, reactivos y condiciones más detallados se pueden encontrar en *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis* B. P. Munday, Ed., Wiley, 2005, página 600 y J.C. Lorenz, *J. Org. Chem*, 2004, 69, 327 y referencias allí citadas.



Análogos adecuadamente sustituidos de los intermediarios 1- 2, 2- 4, 2- 4b o los compuestos en el Esquema 3 se pueden utilizar como precursores para hacer un derivado macrocíclico después de manipulaciones y transformaciones adecuadas de los grupos funcionales o grupos de protección. Como se ilustra en el esquema 3a con análogos de fenil- imidazol. La bromación de la cetona 3- 1a (en donde R^a es un alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, o alcoxicarbonilo), puede conducir al bromuro 3- 2a. Este último es luego esterificado con prolina Boc- protegida para proporcionar el cetoéster 3- 3a, que se puede convertir en imidazol 3- 4a (en donde PG es un grupo protector de amino) utilizando la química descrita en el Esquema 2. La fracción de imidazol en 3- 4a puede ser opcionalmente protegida a 3- 5a, que puede ser convertida a 3- 6a en dos pasos: 1) desprotección del grupo Boc y 2) la funcionalidad de amina liberada puede ser acilada con un ácido carboxílico (R^cCOOH, donde R^c es R⁶ como se definió previamente) bajo condiciones de acilación estándar, por ejemplo un reactivo de acoplamiento tal como HATU en combinación con una base orgánica tal como DIPEA se puede utilizar en este sentido. Diversos ácidos carboxílicos incluyendo aminoácidos en forma racémica u óptica están disponibles comercialmente, y/o pueden

sintetizarse en forma racémica u óptica, véanse las referencias citadas en los exámenes por D.

Seebach, *Synthesis*, 2009, 1; C. Cativiela y M.D Díaz- de- Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry*,

2007, 18, 569 y 2000, 11, 645, y 1998, 9, 3517, y ejemplos experimentales recopilados en la

solicitud de patente WO 08/021927 A2 por C. Bachand, , desde BMS, el cual se incorpora en la

presente como referencia. La conversión desde 3- 5a a 3- 6a opcionalmente puede implicar una o

más etapas de manipulación de grupos funcionales, por lo tanto R^b en 3- 6a puede ser igual o

diferente desde R^a como en 3- 5a en función del intercambio de grupos funcionales. Estas etapas

de transformación pueden incluir, pero no se limitan a alquilación, eterificación, esterificación,

amidación, reducción, oxidación, olefinación, halogenación, oximación, y/o hidroxilación. Dos

grupos reactivos en R^b y R^c en 3- 6a pueden experimentar una reacción intramolecular para

formar una estructura macrocíclica como se ve en 3- 7a bajo condiciones de reacción adecuadas,

opcionalmente en presencia de catalizador (es) y/o promotor (es). La reacción que se puede

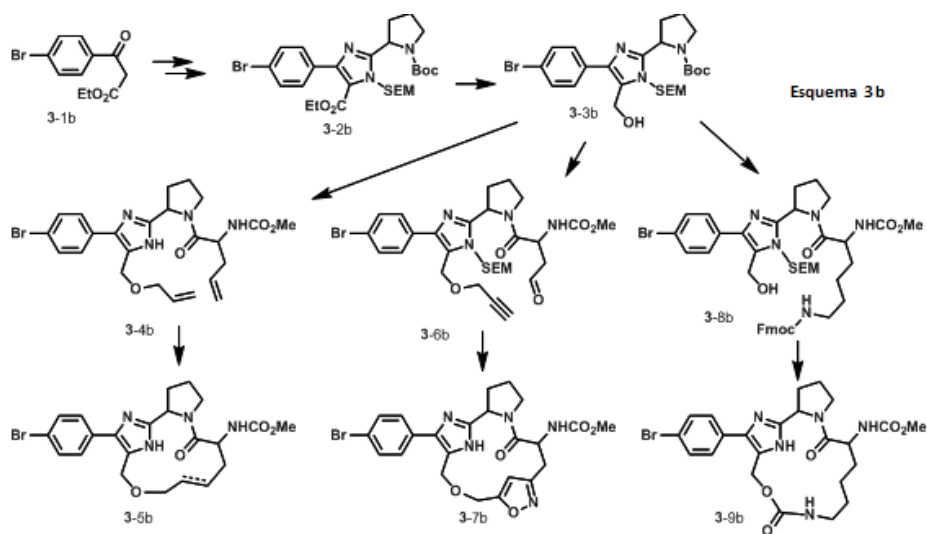
utilizar para tener éxito en esta ciclación intramolecular puede incluir, pero no se limita a

eterificación, formación de ésteres, aminación reductiva, formación de amidas, formación de

carbamato, formación de urea, metátesis con cierre de anillo, acoplamientos cruzados selectivos

catalizados por Pd, oximación, varios tipos de reacción de Diels- Alder, y/o ciclación radical.

Luego, el grupo de protección de imidazol puede ser opcionalmente eliminado a 3- 8a.



Un ejemplo de las estrategias que pueden ser utilizadas para formar las estructuras

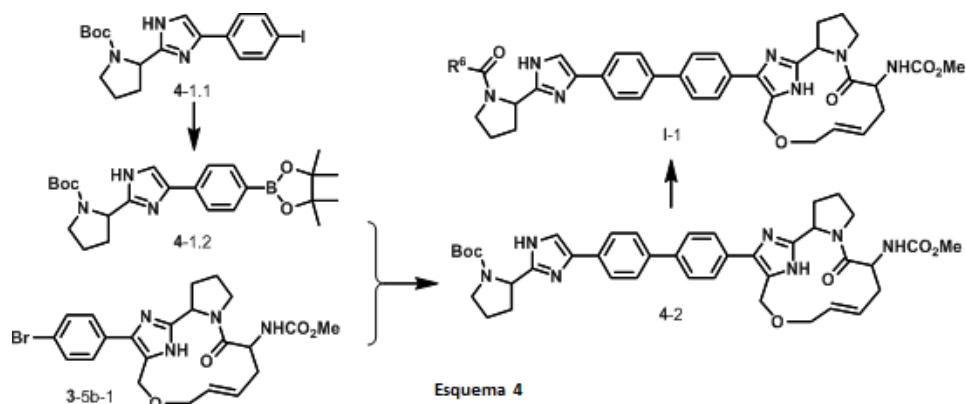
macrocíclicas se ilustran en los regímenes 3b, en donde el bromofenil imidazol 3- 2b puede

obtenerse a partir de cetona 3- 1b usando los procedimientos descritos anteriormente. 3- 2b puede

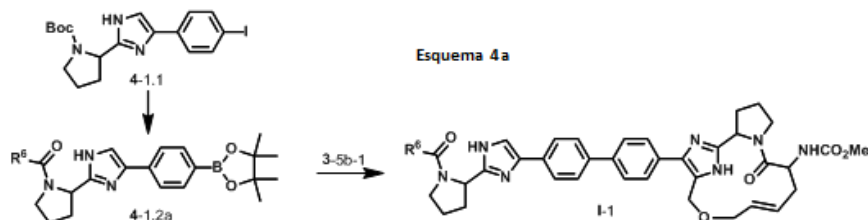
reducirse mediante DIBAL- H a alcohol 3- 3b, que luego puede servir como un intermedio

universal para las transformaciones posteriores. Así, 3- 4b puede obtenerse a partir de 3- 3b en tres pasos: 1) alilación con bromuro de alilo e hidruro de sodio en DMF, 2) simultáneamente desprotección de Boc y SEM con HCl bajo calor, y 3) tapar la pirrolidina liberada con alilglicina metoxycarbonil- protegida. La di- olefina 3- 4b se puede convertir en la olefina macrocíclica 3- 5b (donde el enlace punteado puede ser nada o un enlace simple) a través de metátesis con cierre de anillo catalizado con metal (RCM), el cual es bien conocido por aquellos en el estado de la técnica. Del mismo modo 3- 3b puede alquilarse con bromuro de propargilo, seguido por a) desprotección selectiva de Boc, b) *capping* con un aminoácido apropiadamente sustituido (en donde el grupo aldehído puede ser protegido como acetal), y c) desprotección del acetal liberar la fracción de aldehído, para proporcionar 3- 6b. El aldehído en 3- 6b puede convertirse en oxima por hidroxilamina, que puede convertirse in situ a su óxido de nitrilo por el reactivo tipo NCS, y este último puede reaccionar con el triple enlace para llevar a cabo la reacción "clic" y así proporcionar el derivado de isoxazol macrocíclico 3- 7b después de la eliminación de protección- SEM. Alternativamente 3- 3b puede selectivamente desprotegerse y taparse con un derivado protegido de lisina al compuesto 3- 8b. Después de la eliminación de la protección Fmoc por piperidina, el grupo hidroxilo y amino libre puede ser unido en un grupo carbamato por un reactivo tal como CDI, fosgeno o similares al carbamato macrocíclico 3- 9b.

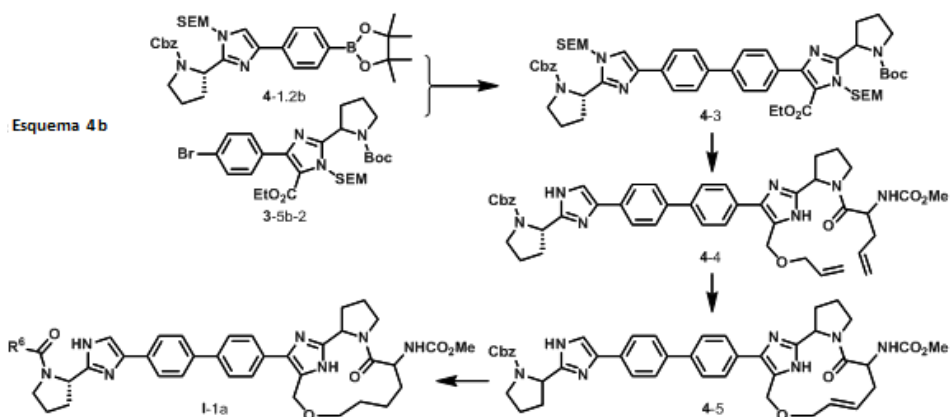
Con una variedad de imidazopiridinas adecuadamente sustituidas, bencimidazoles e imidazoles tales como los enumerados en los Esquemas 1- 3, 2a, 3a y 3b en la presente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar a través de varias estrategias de acoplamiento o una combinación de estrategias para conectar dos fragmentos, opcionalmente con un enlazador cíclico o acíclico adecuado o la formación de un enlazador cíclico o acíclico. Dicha estrategia puede incluir, pero no se limita a acoplamiento Stille, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Sonogashira, acoplamiento de Heck, amidación Buchwald, aminación Buchwald, acoplamiento de amidas, formación de enlaces de éster, eterificación William, eterificación Buchwald, alquilación, reacción pericíclica con diferentes variaciones, o similares.



Un ejemplo de las estrategias que pueden ser utilizadas para preparar los compuestos de la presente invención se muestra en el Esquema 4. Tanto yoduro de 4- 1.1 como su correspondiente derivado de boronato 4- 1.2 pueden prepararse utilizando procedimientos similares a los descritos anteriormente. El bromuro 3- 5b- 1 puede acoplarse con boronato 4- 1.2 bajo la condición de Suzuki en presencia de un catalizador de Pd- para generar una estructura de núcleo 4- 2. Luego el compuesto 4- 2 puede servir como un intermedio común para derivatizaciones adicionales a los compuestos del título I- 1 utilizando los procedimientos descritos en los Esquemas 3a y 3b.



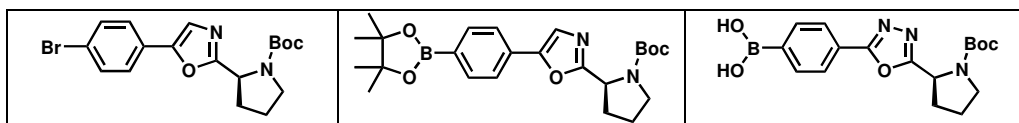
Alternativamente, como se muestra en el Esquema 4a, los compuestos de la presente invención (por ejemplo I- 1) también se pueden derivar a partir de intermedios clave 4- 1.2a y 3- 1- 5b utilizando los procedimientos de acoplamiento de Suzuki descritos anteriormente. El intermedio 4- 1.2a tiene el grupo acilo deseado ya instalado desde 4- 1.1 utilizando secuencias similares se mostradas en el esquema 3b.



Sin embargo, alternativamente, como se muestra en el Esquema 4b, los compuestos de la presente invención (por ejemplo I- 1a) también se pueden derivar a partir del intermedio clave 4-3 después de acoplamiento de Suzuki 4- 1.2b y 3- 2- 5b usando los procedimientos descritos anteriormente. El compuesto 4- 3 puede convertirse en di- olefina 4- 4 en unos pocos pasos: a) selectivamente reducido a alcohol, b) alilado a éter alílico, c) SEM y Boc desprotegido, y d) *capping* con una alilglicina carbamato- protegida, utilizando los procedimientos descritos anteriormente. Como se discutió anteriormente, la di- olefina 4- 4 puede convertirse en el compuesto del título I- 1a a través de RCM al intermedio macrocíclico 4- 5 seguido por de- Cbz bajo condiciones de hidrogenación y *capping* con un derivado de acilo (tal como R^6COOH), todos utilizando los procedimientos descritos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención que contienen heteroarilo de cinco miembros diferentes del imidazol se pueden preparar utilizando procedimientos similares descritos anteriormente en los Esquemas 1- 4 y 4a. Por ejemplo, algunos compuestos intermedios que contienen un heteroarilo deseado, adecuadamente sustituido de cinco miembros se han publicado en EE.UU. 2008/0311075A1 por C. Bachand, desde BMS, el cual se incorpora como referencia. Estos intermedios se recogen en la tabla 14 siguiente.

Tabla 14

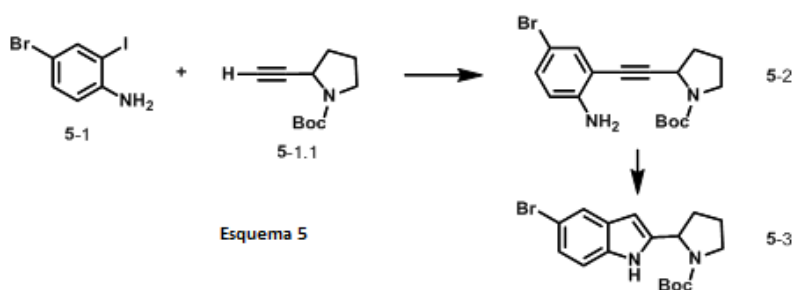


Algunos intermedios y/o precursores que pueden utilizarse para la síntesis de los compuestos de la presente invención también se han descrito en las siguientes publicaciones de patentes: WO 2009/102568A1; WO 2009/102633A1; WO 2010/065668A1; WO

5 2010/065674A1; WO 2010/065681A1; WO 2010/09677A1; WO 2010/111483A1; WO 2010/111534A1; WO 2010/111673A1; WO 2010/120935A1; WO 2010/132538A1A1; WO 2010/132601A1; WO 2010/138368A1; WO 2010/138488A1; WO 2010/138790A1; WO 2010/138791A1; WO 2010/144646A2; EE.UU. 2010/0215618A1; y WO 2011/004276A1, las cuales se incorporan como referencia.

10 La síntesis de los compuestos de la presente invención implica intermedios de heteroarilo fusionados de 5- 6- miembros distintos de bencimidazoles, diversos heteroarilos fusionados de 5/6- miembros son conocidos en la literatura. La síntesis de otros intermedios de heteroarilo fusionados de 5- 6 miembros depende de las características químicas de cada estructura. Por ejemplo, una síntesis típica del intermedio indol se ilustra en el Esquema 5. La bromoyodoanilina

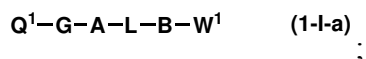
15 5- 1 disponible comercialmente puede ser acoplada al acetileno 5- 1.1 disponible comercialmente bajo las condiciones de Sonogashira para proporcionar el fenilacetileno 5- 2. Este último puede ser ciclado a indol 5- 3 bajo condiciones de calor o microondas en presencia de un catalizador de cobre.



20 Se apreciará que, con la manipulación y protección adecuadas de cualquier funcionalidad química, la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) se lleva a cabo por métodos análogos a los anteriores y a aquellos descritos en la sección experimental. Los grupos protectores adecuados se pueden encontrar, pero no se limitan a aquellos encontrados en T W Greene y P G M Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a ed (1999), J Wiley and Sons.

En algunas realizaciones, la invención se dirige a un proceso para preparar un compuesto de la invención que comprende:

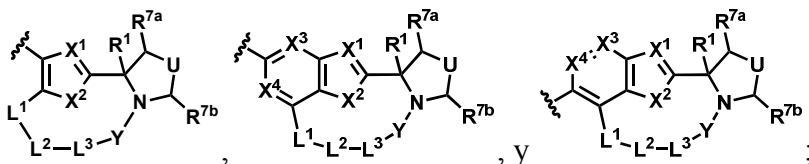
i) preparar un compuesto de Fórmula (1- I- a):



5 a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizado mediante metales de transición, metátesis de cerramiento de anillo u otra reacción de cerramiento de anillo intramolecular tales como diversos tipos de la reacción de Diels- Alder, formación de amidas (lactama), aminación reductiva, oximación, formación de ésteres (lactonización), carbamato o formación de urea;

10 en donde:

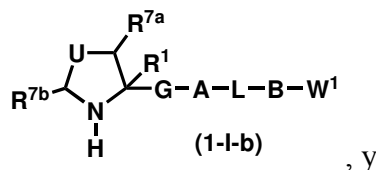
W^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de:



Q^1 es o hidrógeno;

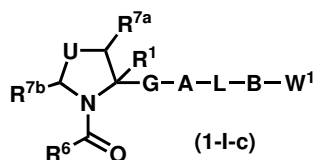
o Q^1 y G se toman juntos para formar W^1 ; X^3 y X^4 en cada ocurrencia son cada uno
15 independientemente N o C (R^{12}); y R^{12} en cada aparición es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido o $O(C_1$ - C_4 alquilo); Z^a es independientemente un grupo protector amino o- $C(O)$ - R^6 ; donde R^6 es C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, o O (C_1 - C_4 alquilo), y A, B, G, L, U, X^1 , X^2 , L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^{7a} y R^{7b} son como se definen en la fórmula (I);

20 ii) cuando Q^1 es , en donde Z^a es un grupo protector amino, selectivamente desproteger un compuesto de la Fórmula (1- Ia) para proporcionar la amina correspondiente de la fórmula (1- Ib):



, y

iii) el grupo amino liberado de un compuesto de Fórmula (1- Ib) con LG- C (O)- R⁶, en donde LG es un grupo saliente; para proporcionar el compuesto de Fórmula (1- Ic):



5 Todas las referencias citadas en este documento, ya sea en forma impresa, electrónica, soporte informático, lectura u otra forma, se incorporan expresamente como referencia en su totalidad, incluyendo pero sin limitar a, los resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, sitios web de Internet, bases de datos, patentes, publicaciones de patentes.

EJEMPLOS

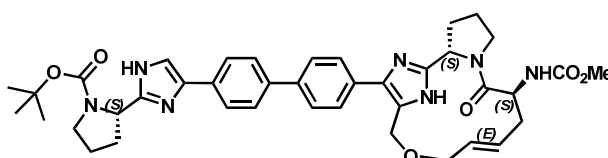
10 Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los ejemplos siguientes, que pretenden ser una ilustración solamente y no limitantes del alcance de la invención. Varios cambios y modificaciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, las relacionadas con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones

15 y/o métodos de la invención pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Aunque la invención ha sido descrita con respecto a varias realizaciones preferidas, no se pretende estar limitado al mismo, sino más bien los expertos en la técnica reconocerán que pueden hacerse en él variaciones y modificaciones, las cuales están dentro del espíritu de la

20 invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo1.



Paso 1a. A una solución de 3- (4- bromofenil)- 3- oxopropanoato de etilo (25 g, 92.2 mmol) en 1,4- dioxano (20 ml) se añadió bromo (4.73 ml, 92.2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1.5 horas antes de que todos los materias volátiles se evaporaran al producto crudo deseado como un aceite amarillo (32.8 g, cuantitativo), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN(CDCl₃) 7.88 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.31 (q, 2H), 2.27 (t, 3H).

Paso 1b. A una solución del compuesto de la etapa 1a (32.8 g, 92.2 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se añadió ácido (S)- 1- (terc- butoxycarbonil)pirrolidina- 2- carboxílico (21.0 g, 96.8 mmol) y DIPEA (17.7 ml, 101.3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas antes de que todo el material volátil se evaporara. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml) y la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar una pasta aguada color marrón, que se filtró a través de un tapón de sílice (20 g) y se eluyó con EtOAc. Las fracciones con el compuesto deseado se recolectaron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo claro (42 g, 94%), que fue suspendido nuevamente en tolueno (200 ml) seguido por la adición de acetato de amonio (67 g, 870 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 16 horas antes de ser reparticionado entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar una pasta aguada de color marrón, que se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc- hexanos) para proporcionar un aceite amarillo claro. Se recristalizó con EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto deseado en forma de polvo amarillo claro (16 g, 39% en 2 pasos). ESIMS m/z = 464.30, 466.30 [M+H]⁺.

Paso 1c. A una solución del compuesto del paso 1b (6g, 12.9 mmol) en DMF (50 ml) se añadió hidruro de sodio (55% en aceite mineral, 620 mg, 13.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de cloruro de 2- (trimetilsilil) etoximetilo (2.3 ml, 12.9 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas antes de ser reparticionada entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar una pasta aguada color marrón, que se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc- hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (6.5 g, 84%). ESIMS m/z = 594.43, 596.43 [M+H]⁺.

Paso 1d. A una solución del compuesto del paso 1c (6.5 g, 11 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) se añadió solución de DIBAL- H (1M en hexano, 22 ml, 22 mmol) a- 78 °C. La mezcla resultante se

agitó a -78 °C durante 3 horas antes de añadir solución de DIBAL-H adicional (1M en hexano, 11 ml, 11 mmol). Después de otra hora de agitación a -78 °C, se añadió por goteo sodio acuoso/tartrato de potasio (22 g en 20 ml de agua) antes de que la mezcla se particionara entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar una pasta aguada de color marrón, que se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (4.0 g, 84%) con recuperación de 1.5 g del compuesto del paso 1c. ESIMS $m/z = 552.41, 554.41 [M+H]^+$.

Paso 1e. A una solución del compuesto del paso 1d (1.5 g, 2.71 mmol) en DMF (50 ml) se añadió hidruro de sodio (55% en aceite mineral, 130 mg, 2.98 mmol) y bromuro de alilo (0.24 ml, 2.84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de ser reparticionada entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar una pasta aguada de color marrón, que se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (1.62 g, cuantitativo). ESIMS $m/z = 592.42, 594.42 [M+H]^+$.

Paso 1f. A una mezcla del compuesto de la etapa 1e (98.6 mg, 0.167 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano, 12 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas antes de que todos los materiales volátiles se eliminaran para proporcionar el producto crudo deseado en forma de polvo amarillo, que fue utilizado directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS $m/z = 362.24, 364.24 [M+H]^+$.

Paso 1g. Una mezcla del compuesto crudo del paso 1f (0.167 mmoles a lo sumo) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)pent-4-enoico (utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 345e, 31.7 mg, 0.183 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se trató con HATU (63.3 mg, 0.167 mmol) en presencia de DIPEA (0.21 ml, 1.67 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las materias volátiles se evaporaron para proporcionar un jarabe marrón, que se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (51.2 mg, 2 pasos 59%). ESIMS $m/z = 517.31, 519.31 [M+H]^+$.

Paso 1h. A una solución del compuesto de la etapa 1g (51.2 mg, 99.0 μmol) en tolueno (22 ml) se catalizador añadió Zhan-1B (14.5 mg, 19.8 μmol). La mezcla se degasificó y se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 horas antes de la adición de otra porción del catalizador Zhan-1B (14.5 mg, 19.8 μmol). Esto se degasificó y se calentó a 50 °C bajo N_2 durante otras 4 horas antes de que todos los volátiles se evaporaran. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice,

EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado en forma de una espuma de color marrón amarillo (25.2 mg, 52%). ESIMS m/z = 489.22, 491.22 $[M+H]^+$.

Paso 1i. A una mezcla de 2,4'- Dibromoacetofenona (5.00 g, 18.0 mmol) y *N*- Boc- L- prolina (3.87 g, 18.0 mmol) en CH_3CN (60 ml) se añadió lentamente trietilamina (5.40 ml, 37.8 mmol).

- 5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de inicio. Los materiales volátiles se evaporó y el residuo se particiono (EtOAc- agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos- acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma de color amarillo claro (6.73 g, 91%). ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 5,0, 8,5 Hz, 2H), 5,51, 5,16 (2d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,32, 5,28 (2d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,48, 4,40 (dd, J = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,46, 1,43 (2s, 9H).
- 10

Paso 1j. A una solución del compuesto de la etapa 1i (6.73 g, 16.3 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió acetato de amonio (25.1 g, 0.327 mol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 14 horas.

- 15 Los materiales volátiles se evaporó y el residuo se particionó (EtOAc- . $NaHCO_3$ acuoso). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos- acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma amarilla (6.10 g, 95%). ESIMS m/z = 392.24, 394,24 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,57 (bs, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).
- 20

Paso 1k. A una mezcla del compuesto de la etapa 1j (1.00 g, 2.55 mmoles), bis

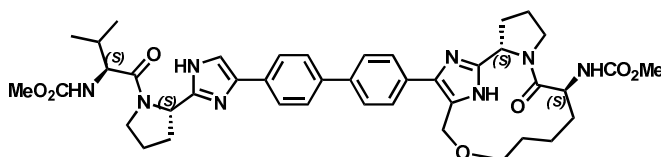
(pinacolato)diboro (1.35 g, 5.33 mmol) y acetato de potasio (0.640 g, 6.53 mmol) en 1,4-

dioxano (20 ml) se añadió Pd (PPh_3) 4 (0.147 g, 0.128 mmol). La mezcla se degasificó y se calentó a 80 °C bajo N_2 durante 14 horas. Las materias volátiles se evaporaron y el residuo se

- 25 particionó (EtOAc- agua). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos- acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (0.978 g, 87%). ESIMS m/z = 440.39 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$) 11,03, 10,55 (2s, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,06, 2,91 (2m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,35 (s, 12H).
- 30

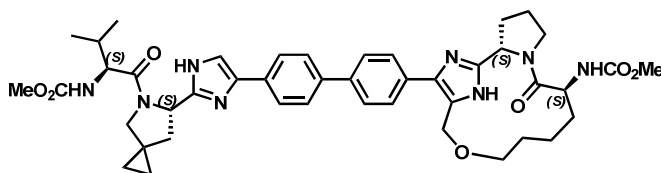
Paso 1 l. Una mezcla de los compuestos del paso 1h (25.2 mg, 51.5 mmol), y el paso 1k (49.6 mg, 0.113 mmol) y NaHCO_3 (34.6 mg, 0.412 mmol) en DME (6 ml) y H_2O (2 ml) se añadió Pd (PPh_3)₄ (2.9 mg, 2.5 mmol). La mezcla sedegasifico y se calentó a 95 °C bajo N_2 durante 3 horas. Los materiales volátiles se evaporaron y el residuo se particionó (EtOAc- H_2O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos- acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (19.1 mg, 51%). ESIMS $m/z = 722.60$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 83.



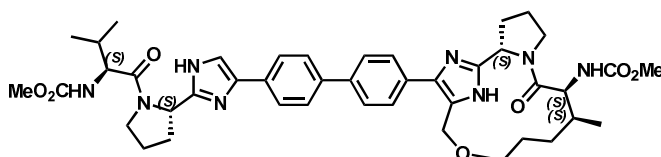
A una solución del compuesto del Ejemplo 344 (60.0 mg, 77.1 μmol) en MeOH (16 ml) se añadió hidróxido de paladio (20% por peso sobre carbono, 30.0 mg). La mezcla se hidrogenó con un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas antes de la filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 - MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (52.9 mg, 88%). ESIMS $m/z = 781.58$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 258.



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 361 siguiendo los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS $m/z = 807.46$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

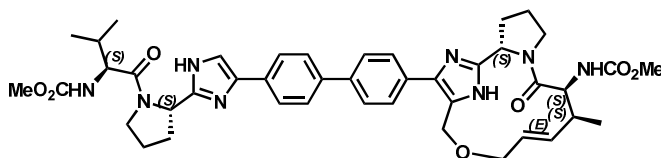
Ejemplo 317.



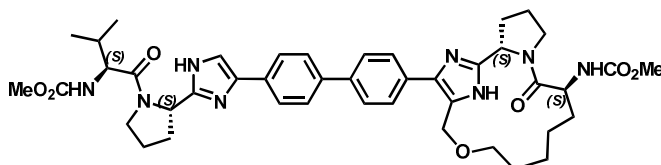
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 318 (15.0 mg, 18.9 mmol) e hidróxido de paladio (20% por peso sobre carbono, 13.0 mg) en MeOH (4 ml) se hidrogenó bajo 60 psi H_2 a

temperatura ambiente durante 3 días antes de ser filtrada a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía (sílice CH₂Cl₂- MeOH) para proporcionar el compuesto título como un sólido blanco (11.5 mg, 77%). ESIMS m/z = 795.72 [M+H]⁺.

5

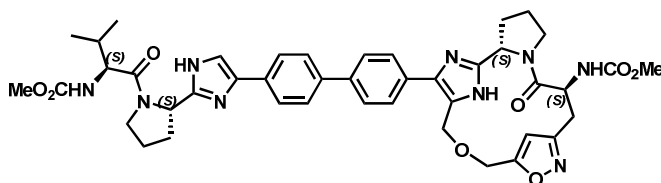
Ejemplo 318.

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 350 utilizando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS m/z = 793.71 [M+H]⁺.

Ejemplo 322.

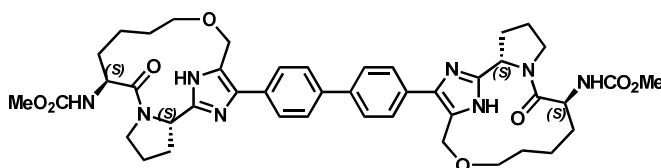
10

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 346 utilizando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS m/z = 795.70 [M+H]⁺.

Ejemplo 333.

15

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 357 utilizando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 344. ESIMS m/z = 820.75 [M+H]⁺.

Ejemplo 336.

Paso 336a. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto del paso 1h del Ejemplo 1 usando procedimientos similares al descrito en el paso 1k del Ejemplo 1. ESIMS m/z = 537.26 [M+H]⁺.

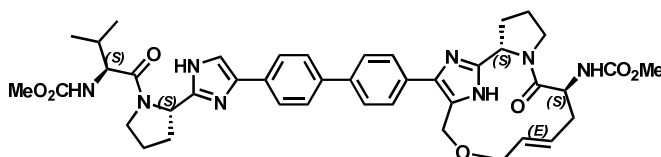
20

Paso 336B. El compuesto deseado se preparó a partir de los compuestos de los pasos 1h y 336a (Ejemplo 336) usando procedimientos similares al descrito en el paso de 1l del Ejemplo 1.

ESIMS $m/z = 819.35 [M+H]^+$.

Paso 336c. Una mezcla del compuesto del paso 336B (22 mg) y paladio (10% por peso sobre carbono, 5 mg) en etanol (3 ml) se agitó bajo hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 4 horas antes de ser filtrada a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC (C- 18, metanol- agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2 mg, 9.1%). ESIMS $m/z = 823.41 [M+H]^+$.

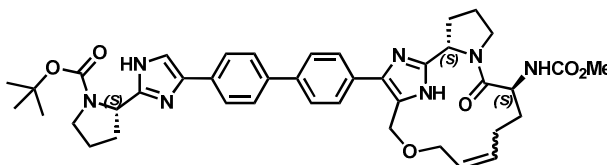
Ejemplo 344.



Paso 344a. Una solución del compuesto del ejemplo 1 (89.1 mg, 0.123 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se trató con HCl en 1,4- dioxano (4 M, 3 ml) durante 30 minutos. Los materiales volátiles se evaporaron para proporcionar el compuesto crudo deseado como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. ESIMS $m/z = 622.41 [M+H]^+$.

Paso 344b. Una mezcla del compuesto crudo del paso 344a del Ejemplo 344 (0.123 mmoles a lo sumo) y ácido (S)- (metoxicarbonil) amino- 3- metil- butírico (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/021927, 23.7 mg, 0.136 mmol) en DMF (3 ml) se trató con HATU (46.9 mg, 0.123mmol) en presencia de DIPEA (0.31 ml, 2.47 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. Los materiales volátiles se evaporó para proporcionar un jarabe marrón, que se purificó mediante cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 - MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (80.6 mg, 2 pasos 84%). ESIMS $m/z = 779.58 [M+H]^+$.

Ejemplo 345.



Paso 345a. A una solución de ácido (S)- 5- terc- butoxi- 4- (terc- butoxicarbonilamino)- 5- oxopentanoico (1.986 g, 6.547 mmol) en THF (45 ml) y Et_3N (5.47 ml, 39.28 mmol) a $-20^\circ C$ se añadió cloroformiato de isobutilo (2.57 ml, 19.64 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta $0^\circ C$ y agitó a $0^\circ C$ durante 20 minutos antes de ser enfriada a $-78^\circ C$. $NaBH_4$ (2.477 g,

65.47 mmol) a- 78 °C, seguido por la adición de EtOH (19,1 ml). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas antes de ser enfriada a 0 °C y se apagó con HCl 3 N hasta pH ~ 2. Los materiales volátiles se evaporaron. El residuo se particionó (EtOAc- H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos- EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (1.740 g, 92%). ESIMS m/z = 290.23 [M+H]⁺.

Paso 345B. A una solución de DMSO (0.98 ml, 13.82 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) a- 78 °C se añadió por goteo cloruro de oxalilo (0.60 ml, 6.911 mmol). Después de 20 minutos a- 78 °C, se añadió una solución del compuesto del paso 345a (1.000 g, 3.456 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) a- 78 °C. Después de 30 minutos a- 78 °C, Et₃N (3.85 ml, 27.65 mmol). La mezcla se agitó a- 78 °C durante 20 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, esto se apagó con NH₄Cl saturada. La mezcla se particionó (EtOAc- H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (1.013 g), que se utilizó directamente para el siguiente paso.

Paso 345C. Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6.173 g, 17.28 mmol) en THF (60 ml) se trató con t- BuOK (1M en THF, 17.28 ml, 17.28 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser enfriada a 0 °C. Se añadió una solución del compuesto del paso 345b (1.013 g, 3.456 mmoles a lo sumo) en THF (12 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas antes de ser apagada con solución saturada de NH₄Cl. Se particionó (EtOAc- H₂O) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos- acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (0.456 g, 46% para 2 pasos) como una mezcla racémica. ESIMS m/z = 286.25 [M+H]⁺.

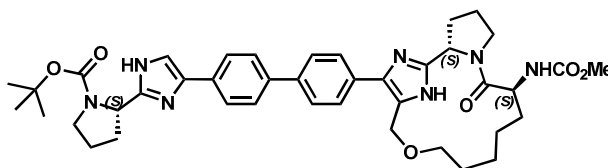
Paso 345d. A una solución del compuesto del paso 345C (0.456 g, 1.598 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de que los materiales volátiles se eliminaran para proporcionar el producto crudo deseado como un sólido de color amarillo, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 345e. Una mezcla del compuesto crudo del paso 345d (1.598 mmol a lo sumo) y de Na_2CO_3 (0.186 g, 1.758 mmol) en solución 1 M de NaOH (3.20 mL) se trató con cloroformato de metilo (0.13 mL, 1.734 mmol) a 0 °C durante 10 minutos. Luego esto se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Los materiales volátiles se evaporaron. El residuo se particionó (Et_2O - H_2O). La capa acuosa se acidificó con solución 3 N HCl a pH ~ 2 a 0 °C y luego se extrajo con CH_2Cl_2 y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite ligeramente amarillo (0.285 g, 95% para 2 pasos). ^1H RMN (CD_3OD) 5.87- 5.79 (m, 1H), 5.07 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 4,6, 9,3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.19 a 2.11 (m, 1H), 1.96- 1.89 (m, 1H), 1.79- 1.71 (m, 1H),

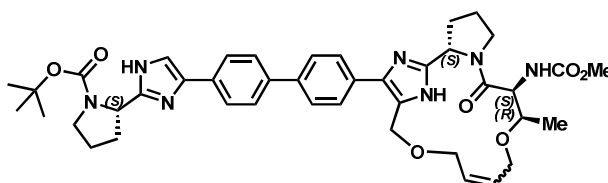
Paso 345f. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto crudo del paso 1f y el compuesto del paso 345e utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1g. ESIMS m/z = 531.28, 533.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 345 g. Los compuestos deseados como una mezcla isomérica de olefina se preparó a partir del compuesto del paso 345f utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1h. ESIMS m/z = 503.17, 505.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 345h. Los compuestos del título como una mezcla isomérica de olefina se prepararon a partir de los compuestos de los pasos 345 g 1k y utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1l. ESIMS m/z = 736.57 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 346.

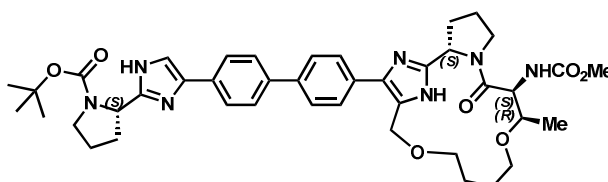
Una mezcla de los compuestos del Ejemplo 345 (13.0 mg, 17.6 mmol) y paladio (10% por peso sobre carbono, 5.8 mg) en MeOH (10 ml) se agitó con un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas antes de ser filtrada a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ESIMS $m/z = 738.60 [M+H]^+$.

Ejemplo 347.

Paso 347a. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto crudo del paso 1f y ácido (2S, 3R)- 3- (aliloxi)- 2- (metoxicarbonilamino) butanoico (Preparado a partir de O- 2- propen- 1- il- L- treonina, utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 345e) usando procedimientos similares al descrito en el paso 1g. ESIMS $m/z = 561.29, 563.29 [M+H]^+$.

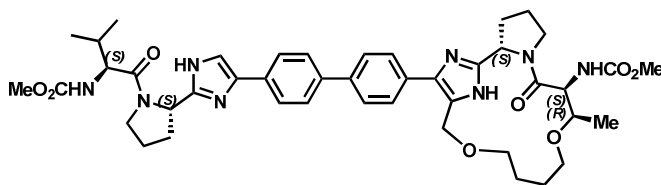
Paso 347b. Los compuestos deseados como una mezcla isomérica de olefina se preparó a partir del compuesto del paso 347a utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1h. ESIMS $m/z = 533.22, 535.22 [M+H]^+$.

Paso 347c. Los compuestos del título como una mezcla isomérica de olefina se prepararon a partir de los compuestos de los pasos 347b y 1k utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1l. ESIMS $m/z = 766.74 [M+H]^+$.

Ejemplo 348.

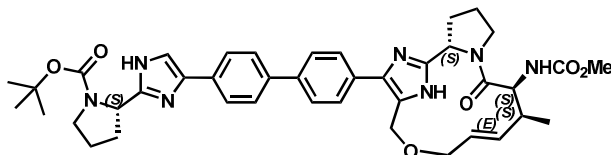
El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos del Ejemplo 347 utilizando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 83. ESIMS $m/z = 768.52 [M+H]^+$.

Ejemplo 349.



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 348 utilizando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS $m/z = 825.91$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 350.

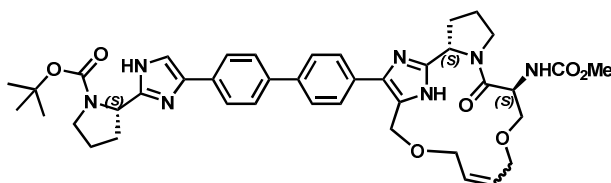


Paso 350 a. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto crudo del paso 1f y ácido trans- 2- (metoxycarbonilamino)- 3- metilpent- 4- enoico(Preparado a partir de ácido trans- 2-amino- 3- metil- 4- pentenoico (Can. J. Chem.. 2005, 83. 937- 942), utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 345e) usando procedimientos similares al descrito en el paso 1g. ESIMS $m/z = 531.37, 533.37$ $[M+H]^+$.

Paso 350 b. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto de paso 350a utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1h. ESIMS $m/z = 503.34, 505.34$ $[M+H]^+$.

Paso 350c. El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de pasos 350b y 1k usando procedimientos similares al descrito en el paso 1l. ESIMS $m/z = 736.70$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 351.

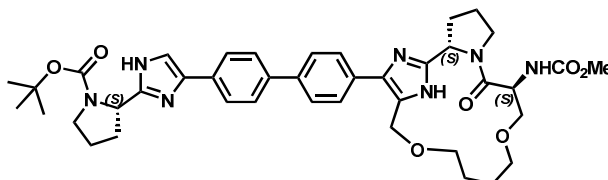


Paso 351b. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto crudo del paso 1f y ácido (S)- 3- (aliloxi)- 2- (metoxycarbonilamino) propanoico(Preparado a partir de O- 2- propen- 1- il- L- serina (Org. y Biomolecular Chem.. 2005, 3 (10), 2016- 2025), utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 345e) usando procedimientos similares al descrito en el paso 1g. ESIMS $m/z = 547.41, 549.41$ $[M+H]^+$.

Paso 351b. Los compuestos deseados como una mezcla isomérica de olefina se prepararon a partir del compuesto de paso 351a utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1h. ESIMS $m/z = 519.24, 521.24$ $[M+H]^+$.

Paso 351c. Los compuestos del título como una mezcla isomérica de olefina se prepararon a partir de los compuestos de los pasos 351b y 1k usando procedimientos similares al descrito en el paso 1l. ESIMS $m/z = 752.36$ $[M+H]^+$.

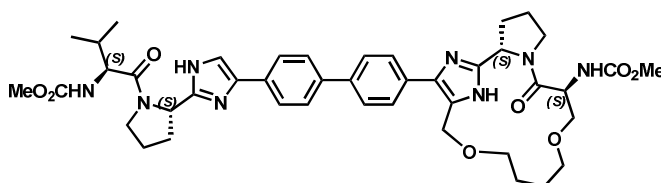
Ejemplo 352.



5

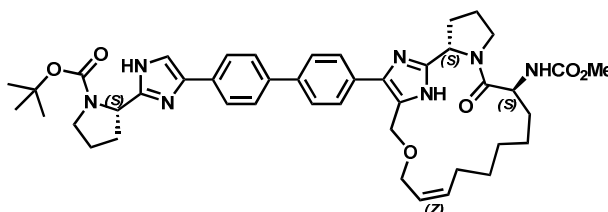
El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de ejemplo 351 utilizando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 83. ESIMS $m/z = 754.44$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 353.



10 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos del Ejemplo 352 utilizando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS $m/z = 811.55$ $[M+H]^+$.

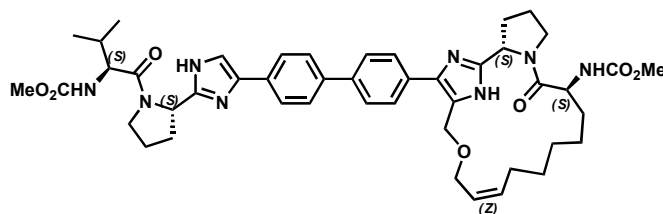
Ejemplo 354.



15 **Paso 354a.** El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto crudo del paso 1f y ácido 2 (S)- (metoxycarbonilamino)- non- 8- enoico (Preparado a partir del ácido (S)- 2- amino- 8- nonenoico usando procedimientos similares al descrito en el paso 345e) usando procedimientos similares al descrito en el paso 1g. ESIMS $m/z = 573.37, 575.37$ $[M+H]^+$.

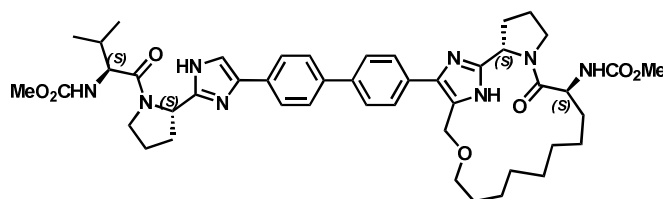
Paso 354b. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto del paso 354a utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1h. ESIMS $m/z = 545.18, 547.18$ $[M+H]^+$.

20 **Paso 354c.** El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de los pasos 354b y 1k usando procedimientos similares al descrito en el paso 1l. ESIMS $m/z = 778.45$ $[M+H]^+$.

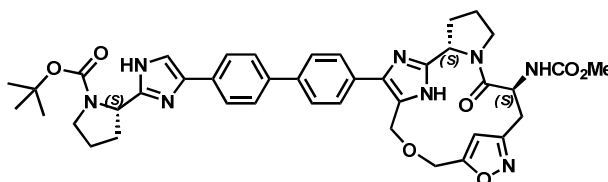
Ejemplo 355.

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 354 utilizando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS $m/z = 835.55 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 356.

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 355 utilizando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 83. ESIMS $m/z = 837.51 [M+H]^+$.

Ejemplo 357.

10

Paso 357a. Una solución del compuesto del paso 1d (0.300 g, 0.543 mmol) en DMF (10 ml) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 43.5 mg, 1.09 mmol) y bromuro de propargilo (0.12 ml, 1.09 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas antes de ser particionada entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar una pasta aguada de color marrón, que se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (0.277 g, 87%). ESIMS $m/z = 590.43, 592.43 [M+H]^+$.

15

Paso 357b. El compuesto crudo deseado se preparó a partir del compuesto de paso 357a utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1f. ESIMS $m/z = 360.22, 362.22 [M+H]^+$.

20

Paso 357c. El compuesto deseado se preparó a partir del compuesto crudo del paso 357b y ácido (S)-4-(terc-butildimetilsililo)-2-(metoxycarbonilamino)butanoico (Preparado a partir de

ácido (S)- 2- amino- 4- (tert- butildimetilsililoxi)butanoico, utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 345e, WO 2007/129036 y WO 2008/021927) usando procedimientos similares al descrito en el paso 1g. ESIMS m/z = 633.63, 635.63 $[M+H]^+$.

Paso 357d. Una solución del compuesto del paso 357c (0.100 g, 0.158 mmol) en THF (5 ml) se trató con AcOH (27.0 l, 0.474 mmol) y TBAF (1M en THF, 0.47 ml, 0.474 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. Los materiales volátiles se evaporaron y el residuo se particiono (EtOAc- H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, CH₂Cl₂- MeOH) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (73.5 mg, 90%). ESIMS m/z = 519.48, 521.48 $[M+H]^+$.

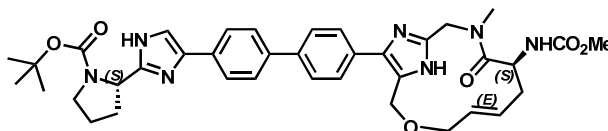
Paso 357e. Una solución del compuesto de la etapa 357d (73.5 mg, 0.142 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se trató con ácido canforsulfónico (32.9 mg, 0.142 mmol) y peryodinano de Dess- Martin (0.180 g, 0.425 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas antes de ser apagado por Na₂S₂O₃ acuosas. Los materiales volátiles se evaporaron y el residuo se particionó (EtOAc- H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc- hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (54.6 mg, 75%). ESIMS m/z = 517.30, 519.30 $[M+H]^+$.

Paso 357f. Una solución del compuesto del paso 357e (54.6 mg, 0.106 mmol) en EtOH (3 ml) se trató con piridina (25.6 l, 0.317 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (22.0 mg, 0.317 mmol) a temperatura ambiente durante 13 horas antes de ser evaporada a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, CH₂Cl₂- MeOH) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (54.9 mg, 98%). ESIMS m/z = 532.28, 534.28 $[M+H]^+$.

Paso 357g. Una solución del compuesto del paso 357f (54.9 mg, 0.103 mmol) en EtOAc (10 ml) y H₂O (30 μ L) se trató con NaHCO₃ (43.3 mg, 0.516 mmol) y N- clorosuccinimida (45.3 mg, 0.310 mmol) a temperatura ambiente durante 2 días antes de ser particionado (EtOAc- H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, CH₂Cl₂- MeOH) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (38.2 mg, 70%). ESIMS m/z = 530.31, 532.31 $[M+H]^+$.

Paso 357h. El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de los pasos 357g y 1k utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 1l. ESIMS $m/z = 763.76 [M+H]^+$.

Ejemplo 358.



5 **Paso 358 bis.** Una solución del compuesto del paso 1a (2.480 g, 6.971 mmol) en acetonitrilo (24 mL) se trató con N- Boc- sarcosina (1.715 g, 9.063 mmol) y DIPEA (3.64 ml, 20.91 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que los materiales volátiles se evaporaron. El residuo se particionó (H_2O - EtOAc). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto deseado como un aceite de color amarillo oscuro (3.360 g), que se utilizó sin purificación adicional. ESIMS $m/z = 458.14, 460.14 [M+H]^+$.

10 **Paso 358b.** Una mezcla del compuesto del paso 358a (3.360 g, 6.971 mmoles a lo sumo) y acetato de amonio (5.911 g, 76.68 mmol) en tolueno (70 mL) se agitó a 100 °C durante 19 horas antes de permitir que se enfríe y se particionó entre H_2O y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado en forma de una espuma de color naranja (0.874 g, 29% para 2 pasos). ESIMS $m/z = 438.06, 440.06 [M+H]^+$.

15 **Paso 358c.** A una solución del compuesto del paso 358b (0.810 g, 1.848 mmol) en DMF (12 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 77.6 mg, 1.940 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir por goteo cloruro 2- (trimetilsilil)- etoximetilo (0.33 ml, 1.848 mmol). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser apagado con solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc- hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (0.700 g, 67%). ESIMS $m/z = 568.14, 570.14 [M+H]^+$.

25 **Paso 358d.** A una solución del compuesto del paso 358c (0.700 g, 1.231 mmol) en diclorometano (12 mL) a- 78 °C se añadió solución de DIBAL- H (1M en hexano, 3.69 ml, 3.69 mmol). La mezcla se agitó a- 78 °C durante 1 hora antes de añadir solución de DIBAL- H adicional (1M en hexano, 1.23 ml, 1.23 mmol). Después de otras 4 horas a- 78 °C, la mezcla se

vertió en una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico (~ 40 ml). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se particionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado en forma de

5 una espuma de color amarillo claro (0.120 g, 19%). ESIMS m/z = 526.08, 528.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 358e. A una solución del compuesto del paso 358d (0.120 g, 0.228 mmol) en DMF (4 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 13.7 mg, 0.342 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió bromuro de alilo (30 μl , 0.342 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas antes de ser apagado
10 con solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (90.0 mg, 78%). ESIMS m/z = 566.13, 568.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 358f. A una mezcla del compuesto del paso 358e (90.0 mg, 0.159 mmol) en 1,4- dioxano (1
15 mL) se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4- dioxano, 6 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas antes de que todos los materiales volátiles se eliminaran para proporcionar el producto crudo deseado como un sólido amarillo, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS m/z = 336.09, 338.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

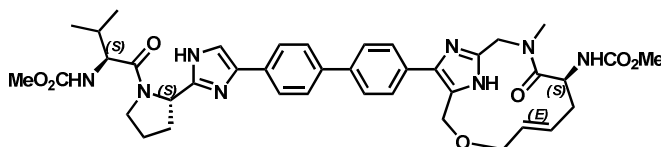
Paso 358g. Una mezcla del compuesto crudo del paso 358f (0.159 mmoles a lo sumo) y ácido 2
20 (S)- (metoxycarbonilamino) pent- 4- enoico (preparado usando procedimientos similares al descrito en el paso 345e y WO 2008/021927, 30.3 mg , 0.175 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se trató con HATU (60.4 mg, 0.159 mmol) en presencia de DIPEA (0.28 ml, 1.588 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir más HATU (3.0 mg). Después de otros 20 minutos, los materias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc-
25 hexanos- MeOH) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma blanca (70.3 mg, 90% para 2 pasos). ESIMS m/z = 491.15, 493.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 358h. El compuesto deseado como un sólido marrón (26.3 mg, 40%) se obtuvo a partir del compuesto del paso 358g (70.3 mg, 0.143 mmol) usando los procedimientos similares al descrito en el paso 1h. ESIMS m/z = 463.10, 465.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

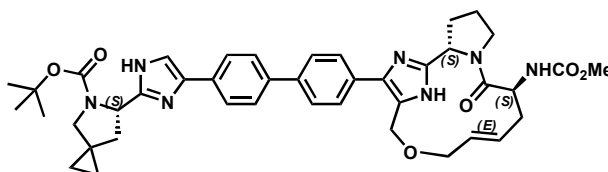
30 **Paso 358i.** A una mezcla de los compuestos del paso 358h (26.3 mg, 56.8 μmol), paso 1k (37.4 mg, 85.1 μmol) y NaHCO_3 (19.1 mg, 0.227 mmol) en DME (3 ml) y H_2O (1 mL) se añadió Pd

(PPh₃)₄ (6.6 mg, 5.7 mmol). La mezcla resultante se degasificó y se calentó a 97 °C bajo N₂ durante 3 horas. Los materias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos- EtOAc- MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (23.3 mg, 59%). ESIMS m/z = 696.34 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 359.

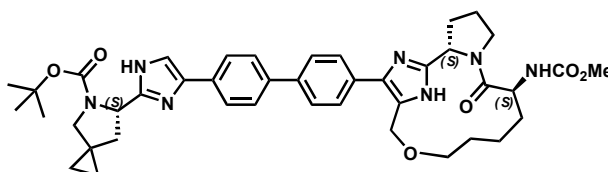
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 358 utilizando procedimientos similares al descrito en el ejemplo 344. ESIMS m/z = 753.38 [M+H]⁺.

Ejemplo 360.

10

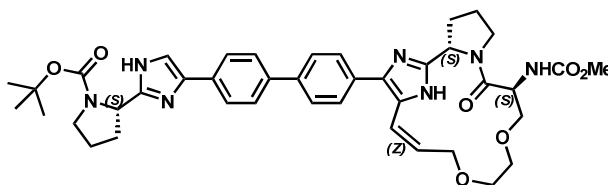
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del paso 1h y 6- (4- (4- (4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)fenil)- 1H- imidazol- 2- il)- 5- azaspiro[2.4]heptano- 5- carboxilatode (S)- terc- butilo (Preparado usando procedimientos similares al descrito en el paso 1i- 1k partir de (S)- 5- (terc- butoxicarbonil)- 5- azaespiro [2,4] heptano- 6- carboxílico, el documento WO 2009/102325) utilizando un procedimiento similar al descrito en el paso 11. ESIMS m/z = 748.37 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 361.

A una solución del compuesto del Ejemplo 360 (19.0 mg, 25.4 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió hidróxido de paladio (20% por peso sobre carbono, 7 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 15 horas antes de ser diluida con diclorometano y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo oscuro (22.5 mg, cuantitativo.). ESIMS m/z = 750.33 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 362.

Paso 362 bis. A una solución de N- Boc- L- serina (2.500 g, 12.18 mmol) en DMF (50 mL) a 20 °C se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.121 g, 28.02 mmol). La suspensión se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4- metilbencenosulfonato de 2- (aliloxi) etilo (Preparó de acuerdo con J. Org 1999, 64, 4798, 3.747 g, 14.62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas antes de ser enfriada a 0 °C y se apagó con H₂O (100 mL). Esta se extrajo con éter metil- t- butilo, acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl 3N a 0 °C a pH ~ 2 antes de ser extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo fue liberado de DMF al pasar a través de N₂ durante 3 horas y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (1.870 g, 53%). ESIMS m/z = 290.09 [M+H]⁺.

Paso 362b. Una mezcla del compuesto de la etapa 362a (1.870 g, 6.463 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se trató con HCl (4M en 1,4- dioxano, 20 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas antes que todos los materias volátiles se evaporaron para proporcionar el producto crudo deseado como un sólido amarillo (1.428 g), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS m/z = 190.11 [M+H]⁺.

Paso 362c. El compuesto deseado como un aceite amarillo (1.192 g, 75% para 2 pasos) se preparó a partir del compuesto crudo del paso 26b (1.428 g, 6.463 mmoles a lo sumo) utilizando los procedimientos similares al descrito en el paso 345e. ESIMS m/z = 270.53 [M+H]⁺.

Paso 362d. A una solución del compuesto a partir del compuesto del paso 1d (0.250 g, 0.452 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió NaHCO₃ (0.500 g, 5.952 mmol) y peryodinano de Dess- Martin (0.230 g, 0.543 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió otra porción de Dess- Martin (46.0 mg, 0.108 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se apagó con una solución acuosa Na₂S₂O₃ a 0 °C. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se particionó (EtOAc- H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó

mediante cromatografía (sílice, hexanos- EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un semi- sólido blanco (0.220 g, 88%). ESIMS $m/z = 552.11 [M+H]^+$.

Paso 362e. A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio(0.357 g, 0.999 mmol) en THF (11 ml) se añadió t- BuOK (1M en THF, 1.00 ml, 0.999 mmol) a temperatura ambiente. La

5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser enfriada a 0 °C. Una solución del compuesto de la etapa 362d (0.220 g, 0.400 mmol) en THF (2 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas antes de ser apagado con solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se particionó (EtOAc- H_2O) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó

10 mediante cromatografía (sílice, hexanos- acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (0.209 g, 95%). ESIMS $m/z = 548.14, 550.14 [M+H]^+$.

Paso 362f. A una solución del compuesto de la etapa 362e (0.209 g, 0.381 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió HCl (4M en 1,4- dioxano, 18 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas antes de que todos los materiales volátiles se eliminaron para proporcionar el producto

15 crudo deseado como un sólido amarillo (0.227 g), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESIMS $m/z = 318.19, 320.18 [M+H]^+$.

Paso 362g. Una mezcla del compuesto crudo del paso 362f (0.227 g, 0.381 mmoles a lo sumo) y el compuesto de la etapa 362c (0.113 g, 0.457 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) se trató con HATU (0.145 g, 0.381 mmol) en presencia de DIPEA (0.66 ml, 3.810 mmol) durante 1,5 horas a

20 temperatura ambiente. Los materias volátiles se evapora. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc- hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0.165 g, 79% para 2 pasos). ESIMS $m/z = 547.09, 549.09 [M+H]^+$.

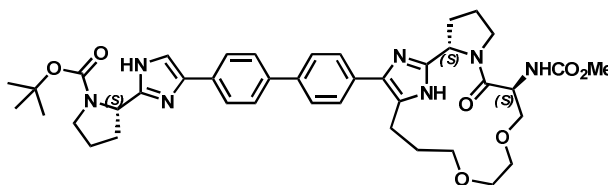
Paso 362h. A una solución del compuesto del paso 362g (0.165 g, 0.301 mmol) en tolueno (150 ml) se añadió catalizador Zhan- 1B (44.2 mg, 60.3 mmol). La mezcla se degasifico y se calentó a

25 50 °C bajo N_2 durante 15 horas. Los materias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc- hexanos- MeOH) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite de color marrón oscuro (0.118 g, 75%). ESIMS $m/z = 519.04, 521.04 [M+H]^+$.

Paso 362i. El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos del paso 362h y paso 1k

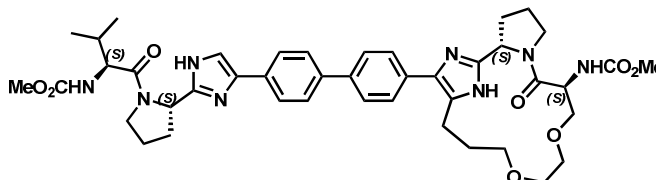
30 siguiendo un procedimiento similar al descrito en el paso 11. ESIMS $m/z = 752.39 [M+H]^+$.

Ejemplo 363.



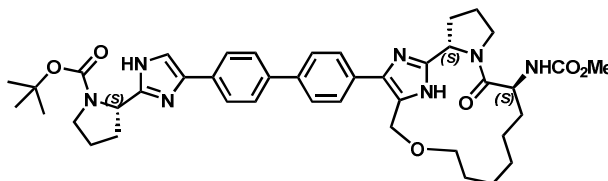
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 362 siguiendo los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 361. ESIMS $m/z = 754.39 [M+H]^+$.

Ejemplo 364.



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 363 siguiendo los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS $m/z = 811.44 [M+H]^+$.

Ejemplo 365.



Paso 365 a. Una solución de 5- bromo- 1- penteno (1.00 g, 6.70 mmol) en acetona (70 mL) se trató con yoduro de sodio (11.0 g, 73.7 mmol) a temperatura ambiente durante 36 horas antes de la filtración a través de Celite. El filtrado se concentró a un sólido amarillo. Este se disolvió en éter dietílico (50 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo claro (680 mg, 50%), que se utilizó

directamente en la siguiente etapa.

Paso 365b. A una solución de cloruro de litio (anhidro, 509 mg, 12 mmol) en THF (12 ml) se cargó hidrato de 2- amino- N- ((1R, 2R)- 1- hidroxil- 1- fenilpropan- 2- il)- N- metilacetamida (721 mg, 3.0 mmol), seguido por LHMDs (1 M en THF, 9.6 ml, 9.6 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -5°C . Esta se agitó durante 15 minutos antes de añadir el compuesto del paso 365a (660 mg, 3.24 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a -5°C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apagó y se acidificó con HCl (4 N) hasta pH 2 antes de la partición ($\text{EtOAc}-\text{H}_2\text{O}$). La fase acuosa se alcalinizó a pH 14 por adición de NaOH (50%) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con

salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatográfico (sílice, CH_2Cl_2 - MeOH- TEA) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (441 mg, 50%). ESIMS $m/z = 290.21$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 365C. Una solución del compuesto de la etapa 365B (284 mg, 0.98 mmol) en H_2O (2 ml) y
 5 MeOH (3 ml) se trató con NaOH (1 M, 2 ml) a 80 °C durante 8 horas, luego temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se particionó (CH_2Cl_2 - H_2O). La solución acuosa básica se trató con cloroformiato de metilo (0.1 ml, 1.2 mmol) a temperatura ambiente durante 6 horas antes de la partición (EtOAc - H_2O). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl (4 N) y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron
 10 (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (42 mg, dos pasos 22%).

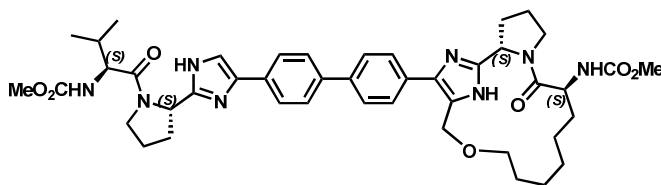
Paso 365d. El compuesto deseado como un aceite amarillo fue preparado a partir de los compuestos de los pasos 1f y 365C utilizando los procedimientos similares al descrito en el paso 344b. ESIMS $m/z = 545.30, 547.31$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 365e. Los compuestos deseados como un aceite de color amarillo en la mezcla de olefina isomérica (32 mg, 62%) se preparó a partir del compuesto de la etapa 365d (55 mg, 0.1 mmol) y Zhan 1B- catalizador (14.6 mg, 0.02 mmol) en tolueno (80 ml) a 50 °C durante 15 horas utilizando procedimientos similares al descrito en el paso 26h. ESIMS $m/z = 517,21, 519,20$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 365f. Una mezcla de los compuestos de 1k paso (54 mg, 0.123 mmol), paso 365e (32 mg, 0.062 mmol), Pd (PPh_3)₄ (7 mg, 0.006 mmol) y NaHCO_3 (79 mg, 0.94 mmol) en DME (5.2 ml) y H_2O (1,7 ml) se degasificó y se calentó a 95 °C bajo N_2 durante 1 hora. Las materias volátiles se evaporó y el residuo se particionó (EtOAc - H_2O). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatográfico (sílice,
 20 MeOH- DCM) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (28.3 mg, 61%). ESIMS $m/z = 750.57$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

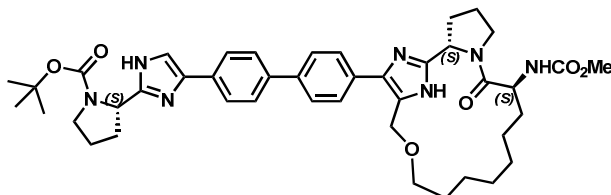
Paso 365g. Una mezcla del compuesto de la etapa 365f (28 mg, 0.037 mmol) y Pd(OH)₂ (20% sobre carbón, 4 mg) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (60 psi) durante la noche. Se filtró y conentropara proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (27
 30 mg, 96%). ESIMS $m/z = 752,50$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 366.



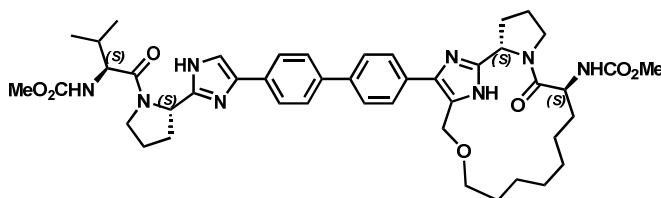
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 365 siguiendo los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS $m/z = 809.61 [M+H]^+$.

Ejemplo 367.



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de 6- bromohex- 1- eno siguiendo los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 365. ESIMS $m/z = 766.59 [M+H]^+$.

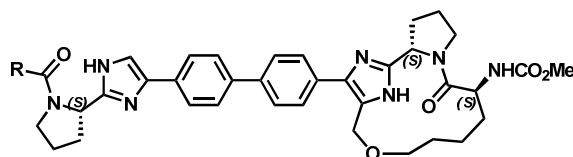
Ejemplo 368.

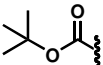
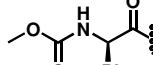
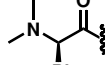
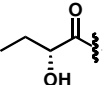
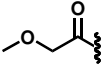
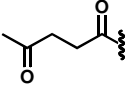
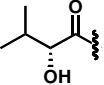
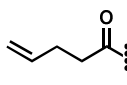
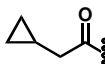
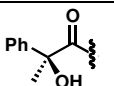
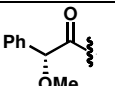
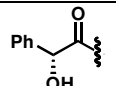
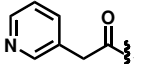
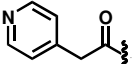
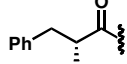
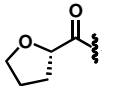
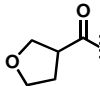
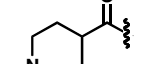
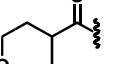
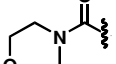
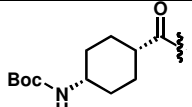
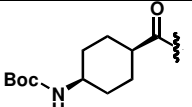
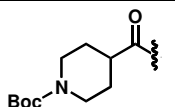
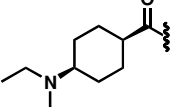
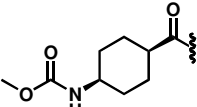
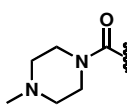
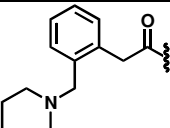
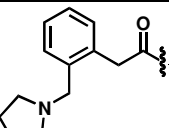
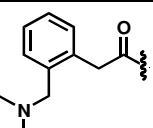
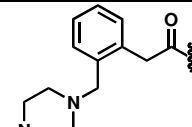
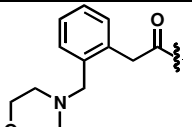
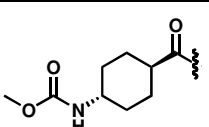
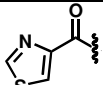


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 367 siguiendo los procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 344. ESIMS $m/z = 823.27 [M+H]^+$.

Los compuestos del título de ejemplos 2- 82, 84- 257, 259- 316, 319- 321, 323- 332, 334- 335, 337- 343 y 369- 376 se pueden preparar usando la química descrita anteriormente.

Tabla 1: Ejemplos 1- 219.

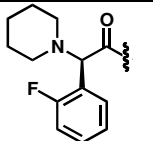
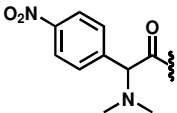
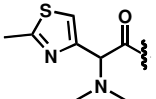
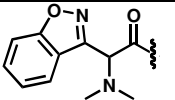
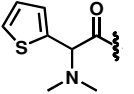
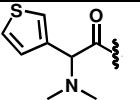
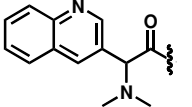
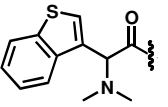
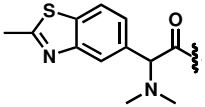
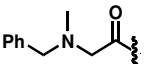
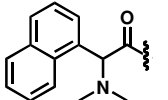
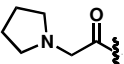
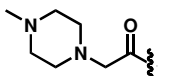
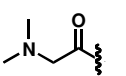
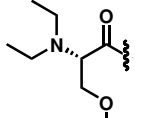
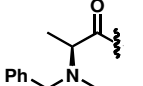
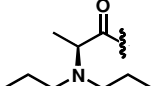
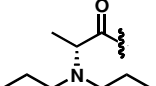
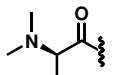
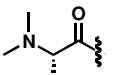
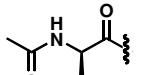
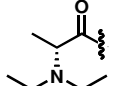
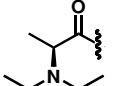
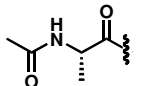
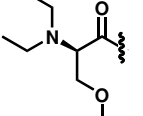
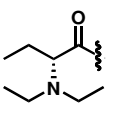
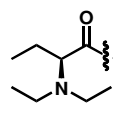
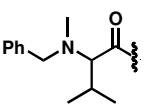
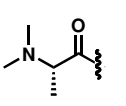
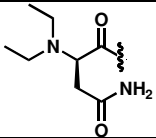
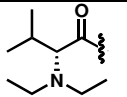
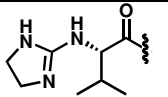
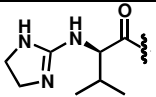
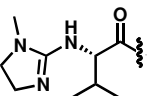
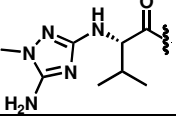
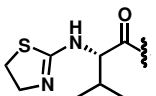
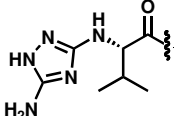
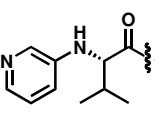
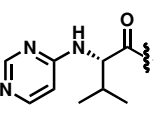
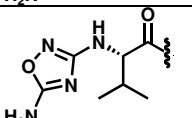
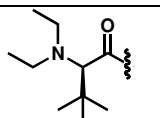
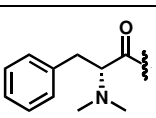


Entrada		Entrada		Entrada	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	

46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	

91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	

127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	

169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	

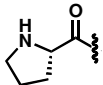
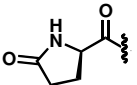
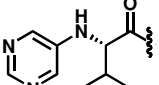
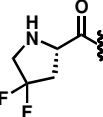
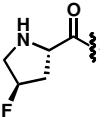
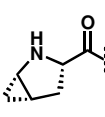
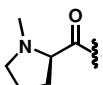
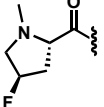
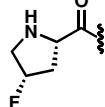
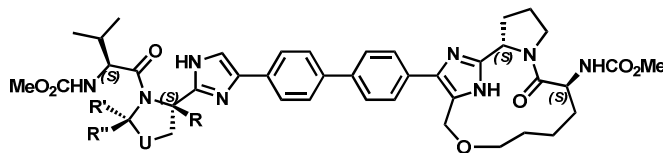
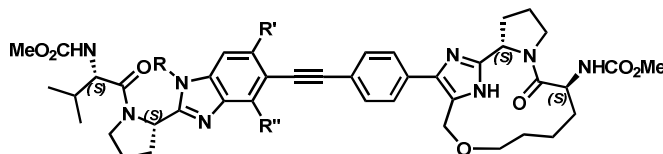
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

Tabla 2: Ejemplos 220- 229.



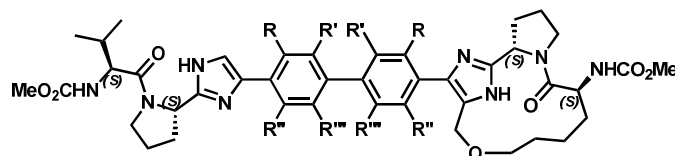
Entrada	R	R'	R''	U	Entrada	R	R'	R''	U
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	H	Me	H	CH ₂	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

Tabla 3: Ejemplos 230- 239.



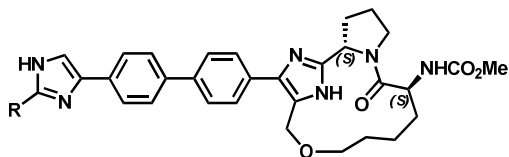
Entrada	R	R'	R''	Entrada	R	R'	R''
230	Me	H	H	231	H	CO ₂ Me	H
232	H	F	H	233	H	H	CO ₂ Me
234	H	H	F	235	H	OMe	H
236	H	Cl	H	237	H	H	OMe
238	H	H	Cl	239	H	CF ₃	H

Tabla 4: Ejemplos 240- 249.



Entrada	R	R'	R''	R'''	Entrada	R	R'	R''	R'''
240	F	H	H	H	241	F	F	H	H
242	Me	H	H	H	243	Me	Me	H	H
244	H	H	Me	Me	245	H	H	Et	Et
246	CF ₃	H	H	H	247	CF ₃	H	CF ₃	H
248	Cl	H	H	H	249	Cl	H	Cl	H

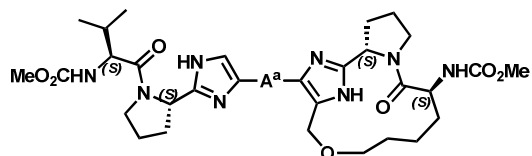
Tabla 5: Ejemplos 250- 264.



Entrada	R	Entrada	R	Entrada	R
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

5

Tabla 6: Ejemplos 265- 282.



Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	

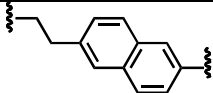
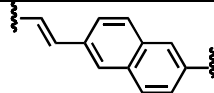
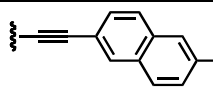
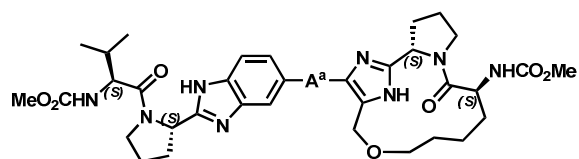
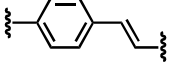
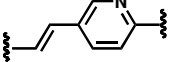
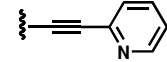
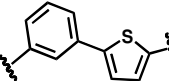
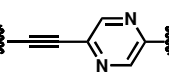
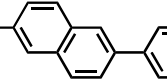
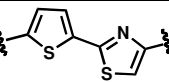
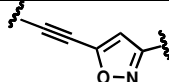
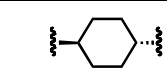
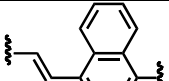
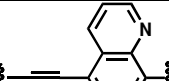
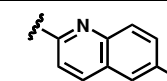
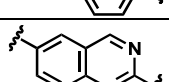
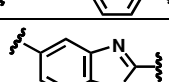
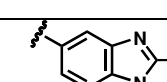
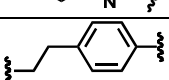
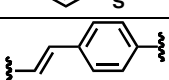
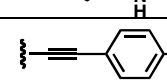
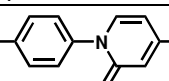
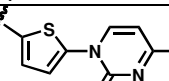
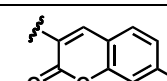
280		281		282	
-----	---	-----	---	-----	---

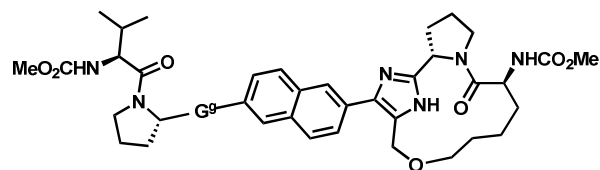
Tabla 7: Ejemplos 283- 303.



Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	

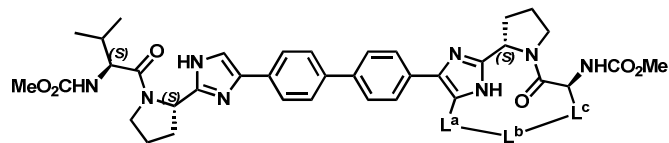
5

Tabla 8: Ejemplos 304- 315.



Entrada	Gg	Entrada	Gg	Entrada	Gg
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

Tabla 9: Ejemplos 316- 333.



Entrada	La- Lb- Lc	Entrada	La- Lb- Lc	Entrada	La- Lb- Lc
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	

Tabla 10: Ejemplos 334- 343.

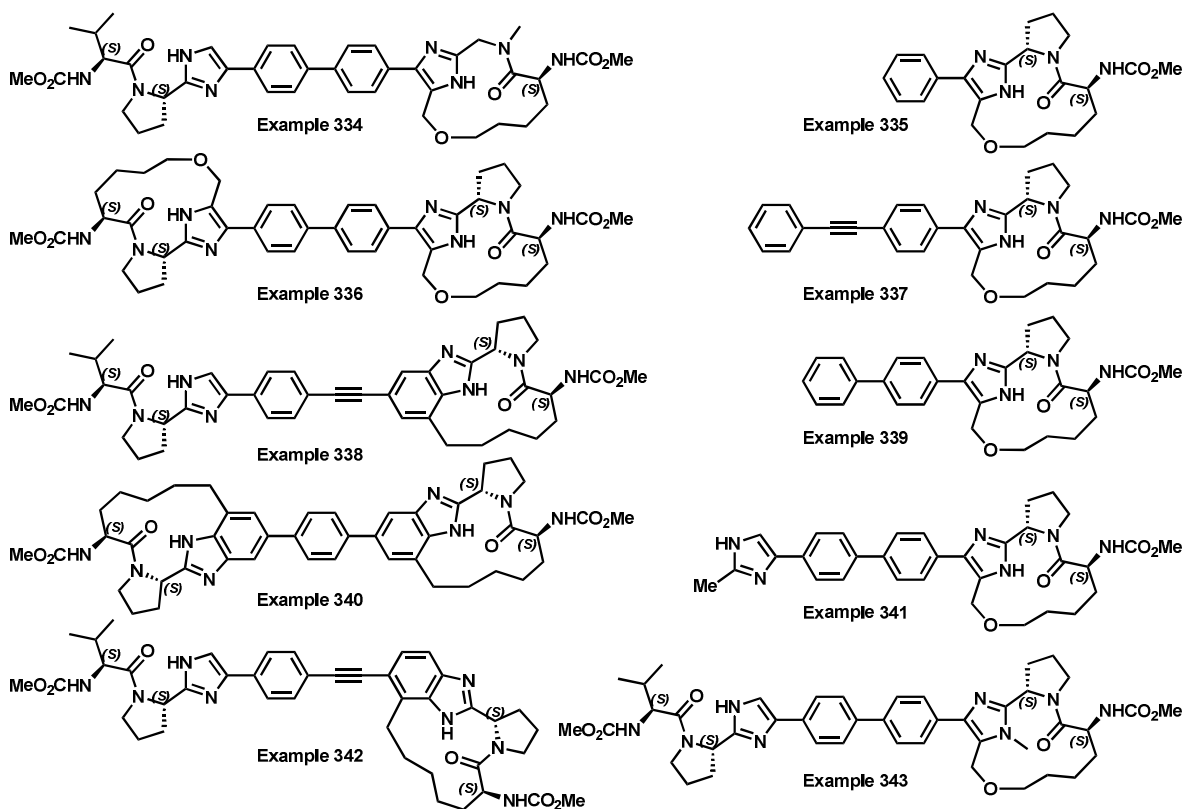
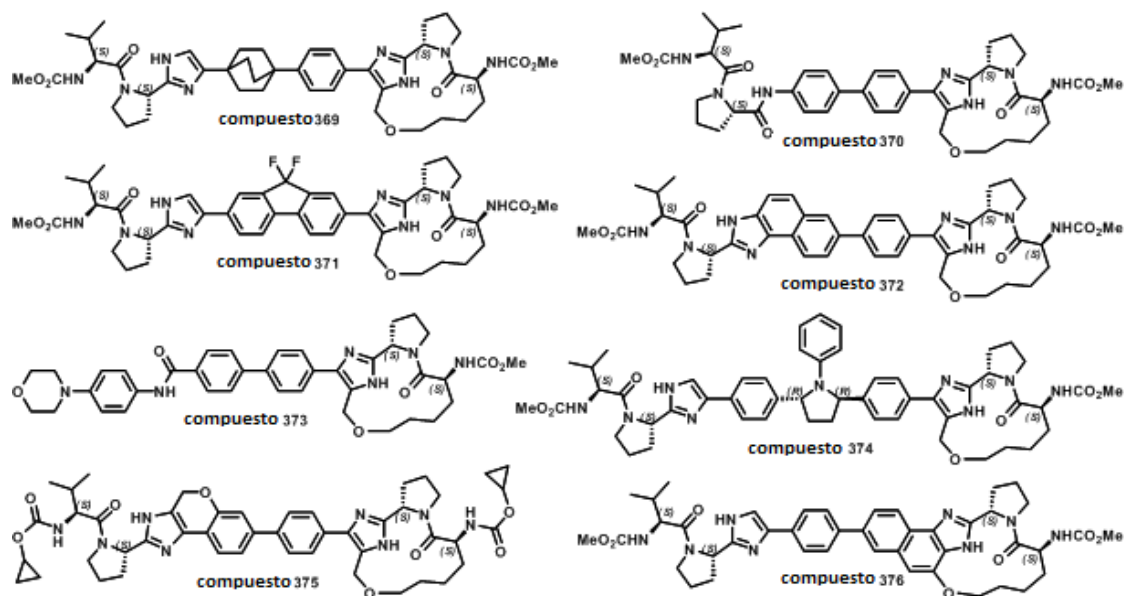


Tabla 12: Ejemplos 369- 376.



ACTIVIDAD BIOLÓGICA

1. Líneas Celulares con Replicones de VHC

- 5 Se aislaron líneas celulares con replicones de VHC (amablemente proporcionadas por R. Bartenschlager) a partir de las colonias como se describe por Lohman (Lohman (1999) Science 285: 110- 113, incorporadas expresamente por referencia en su totalidad) y se utilizaron para todos los experimentos. El replicón de VHC tiene la secuencia de ácido nucleico establecida en EMBL No. de Acceso: AJ242651, la secuencia codificadora la cual oscila entre 1801 y 8406.
- 10 La secuencia de codificación del replicón VHC se sintetizó y se montó posteriormente en un plásmido modificado pBR322 (Promega, Madison, WI) Usando técnicas estándar de biología molecular. Una línea celular de replicón ("SGR 11- 7") establemente expresa el ARN replicón del VHC que consiste en (i) el 5'UTR del VHC fusionado a los primeros 12 aminoácidos de la proteína de la cápside, (ii) el gen de la neomicina fosfotransferasa (neo), (iii) el IRES a partir del virus de la encefalomiocarditis (EMCV) y (iv) los genes NS2 hasta NS5B del VHC y el 3'UTR del VHC.
- 15 Otra línea celular con replicones ("Huh- luc/neo- ET") descrita por Vrolijk (Vrolijk (2003) Journal of Virological Methods 110:201- 209, expresamente incorporada como referencia en su totalidad) expresa establemente el ARN replicón de VHC que consiste en (i) el 5'UTR del VHC fusionado a los primeros 12 aminoácidos de la proteína de la cápside, (ii) el gen reportero de la luciferasa de luciérnaga, (iii) el gen de ubiquitina, (iv) el gen de la neomicina
- 20

fosfotransferasa (neo), (v) el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) a partir del virus de la encefalomiocarditis (EMCV) y (vi) los genes NS3 hasta NS5B del VHC que albergan mutaciones adaptivas de cultivos celulares (E1202G, T1280I, K1846T) y el VHC 3'UTR.

Estas líneas celulares se mantuvieron a 37 °C, CO₂ al 5%, 100% de humedad relativa en DMEM (Cat # 11965- 084, Invitrogen), con suero fetal bovino al 10% ("FCS", Invitrogen), aminoácidos no esenciales al 1% (Invitrogen), 1% de Glutamax (Invitrogen), 1% de 100X penicilina/estreptomicina (Cat # 15140- 122, Invitrogen) y geneticina (Cat # 10131- 027, Invitrogen) a 0.75 mg/ml o 0.5 mg/ml para 11- 7 y células Huh- luc/neo- ET, respectivamente.

2. Ensayo de replicones del VHC- qRT- PCR

Los valores EC₅₀ de compuestos individuales del agente se determinaron por detección de ARN del VHC utilizando RT- PCR cuantitativa, según instrucciones del fabricante, con un Kit de Reactivos TaqMan ® One- Step RT- PCR Master Mix (Cat. # 4309169 AB, Applied Biosystems) en un modelo ABI 7500 termociclador. Los valores EC₅₀ de combinaciones se determinan de manera similar por detección de ARN del VHC utilizando RT- PCR cuantitativa.

Los cebadores TAQMAN utilizados para la detección y cuantificación de ARN del VHC se obtuvieron de Integrated DNA Technologies. El ARN del VHC se normalizó a niveles de ARN del GAPDH en las células tratadas con el fármaco, el cual se detecta y cuantifica utilizando el Human GAPDH Endogenous Control Mix (Applied Biosystems, AB 4310884E). El ARN total celular se purificó a partir de placas de 96 pozos utilizando el RNAqueous 96 kit (Ambion, Cat # AM1812). La citotoxicidad del agente químico se evaluó utilizando un ensayo MTS según las instrucciones del fabricante (Promega).

3. Ensayo con replicones del VHC- luciferasa

Dado que a menudo se desarrolla resistencia farmacológica clínica en infecciones virales después de terapias con uso de agentes únicos, existe la necesidad de evaluar las propiedades aditivas, antagónicas o sinérgicas de las terapias combinadas. Utilizamos el sistema de replicón del VHC para evaluar el uso potencial de los compuestos de la presente invención, o en terapias de combinación con interferón alfa, análogos de ciclosporina e inhibidores dirigidos a otras proteínas del VHC. Los efectos agudos de un único fármaco o combinaciones de fármacos son estudiados en el replicón "Huh- luc/neo- ET" con cada agente químico titulado en una dirección X o Y en una curva de dilución doble de 6 puntos centrada alrededor del CE₅₀ de cada fármaco.

Brevemente, las células de replicón se siembran a 7.000 células por pozo en 90 ul de DMEM (sin rojo fenol, Invitrogen Cat. # 31053- 036) por pozo con FCS al 10%, aminoácidos no esenciales al 1%, 1% de Glutamax y 1% de 100X penicilina/estreptomicina y se incubaron durante la noche a 37°C, CO₂ al 5%, humedad relativa del 100%. 16- 20h después de la siembra de células, los

5 compuestos de ensayo previamente solubilizados y titulados en dimetilsulfóxido ("DMSO") de cada placa X e placa Y son diluidos 1:100 en DMEM (sin rojo fenol, Invitrogen Cat. # 31053- 036) con FCS al 10%, aminoácidos no esenciales al 1%, 1% de Glutamax y 1% de 100X penicilina/estreptomicina y se agregaron directamente a la placa de 96 pozos que contenía las células y el medio de crecimiento en una dilución 1:10 para una dilución final del compuesto y

10 DMSO de 1:1000 (concentración final de DMSO al 0.2%). Las células fármaco tratadas se incuban a 37 °C, CO₂ al 5%, 100% de humedad relativa durante 72 horas antes de realizar un ensayo de luciferasa usando 100 ul por pozo de BriteLite Plus (Perkin Elmer) según las instrucciones del fabricante. El análisis de datos utiliza el método publicado por Prichard y Shipman (Antiviral Research, 1990. 14:181- 205). Usando este método, los datos de

15 combinación se analizan para efectos de combinación aditivos o sinérgicos sobre la superficie entera de combinación creada por los compuestos diluidos en combinación.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir VHC por mecanismos además de, o diferentes de la inhibición por NS5A. En una realización, los compuestos de la presente invención inhiben el replicón del VHC y en otra realización los compuestos de la presente

20 invención inhiben NS5A.

Los compuestos de la presente invención pueden ser efectivos contra el genotipo VHC 1b. También debe entenderse que los compuestos de la presente invención pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. En un compuesto de realización de la presente invención son activos contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a. La Tabla 15 muestra los valores de EC₅₀ de

25 compuestos representativos de la presente invención contra el genotipo VHC 1b desde el ensayo qRT- PCR o de luciferasa anteriormente descrito. Los rangos de EC₅₀ contra VHC 1b son como sigue: A> 1 nM; B 100- 1000 nM; C <100 pM.

Tabla 15: Valores EC₅₀ de replicones del Genotipo- 1b

Ejemplo	Rango	EC ₅₀	Ejemplo	Rango	CE ₅₀	Ejemplo	Rango	CE ₅₀
83	C		258	C	14 pM	317	C	
318	B		322	C		333	C	83 pM
336	B	175 pM	344	C	47 pM	349	C	

353	C	23 pm	355	C		356	C	27 pM
359	A		366	C		368	C	

Mientras esta invención ha sido mostrada y descrita particularmente con referencia a realizaciones preferidas de la misma, se comprenderá por los expertos en la técnica que diversos cambios en forma y detalles se pueden hacer en la misma sin apartarse del alcance de la

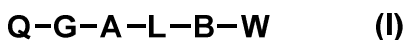
5 invención contemplada por las reivindicaciones adjuntas .

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica:

5

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



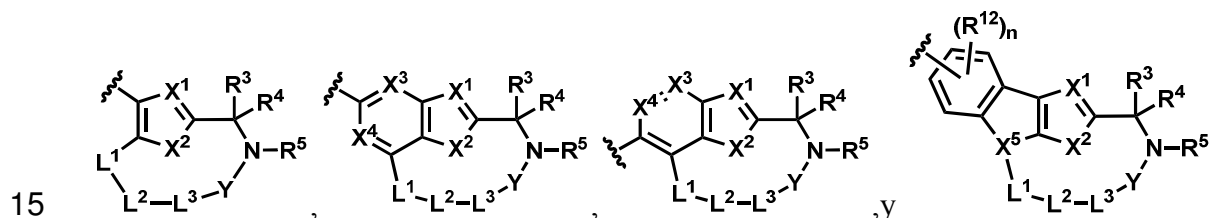
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 A y B están cada uno independientemente ausentes o son un grupo monocíclico o policíclico seleccionados independientemente del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, C₃- C₈ cicloalquilo, y C₃- C₈ cicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido;

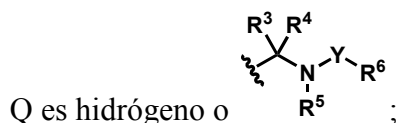
L está ausente o es un grupo alifático;

en donde al menos uno entre A, B y L está presente;

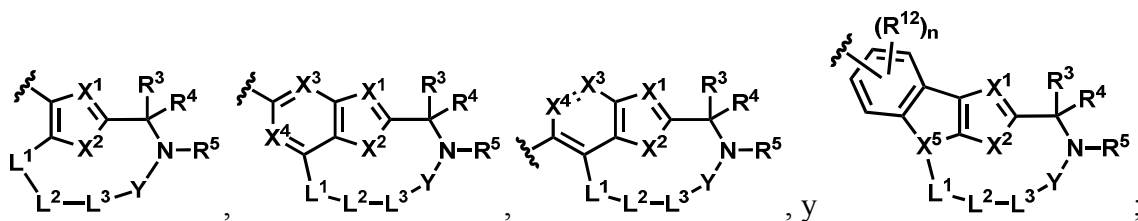
W se selecciona del grupo que consta de:



20 G es ausente, - C (O) NH-, un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido fusionado a un anillo mono o bicíclico, en donde el anillo mono o bicíclico es aromático o no aromático, en donde el anillo mono o bicíclico está unido a uno de los grupos A, L y B y en donde el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o más átomos de nitrógeno;



Alternativamente, G y Q pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado a partir de:



X^1 en cada ocurrencia es independientemente N o C (R^{11});

X^2 en cada ocurrencia es independientemente N (R^1), O o S;

X^3 y X^4 son cada uno independientemente seleccionados de N o C (R^{12});

- 5 X^5 en cada ocurrencia es independientemente N o un grupo alifático lineal que contiene uno a tres átomos de carbono y de cero a dos heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N o S; en donde dicho grupo alifático lineal contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles;

R^1 en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, hidroxilo, O (C_1 - C_4 alquilo) o

- 10 C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

R^{11} en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

R^{12} en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, u O(C_1 - C_4 alquilo);

- 15 n es 1, 2, ó 3;

L^1 y L^3 en cada ocurrencia son cada uno de manera independiente un grupo alifático, o uno entre L^1 y L^3 está ausente y el otro entre L^1 y L^3 es un grupo alifático;

L^2 en cada ocurrencia es independientemente ausente, o seleccionado del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_3 - C_8 cicloalquenilo, cada uno

- 20 opcionalmente sustituido;

Y en cada ocurrencia es independientemente C(O) o S(O)₂;

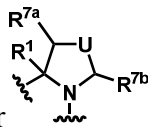
en donde- L^1 - L^2 - L^3 - juntos forman un enlazador de 6 a 16 longitudes de enlace;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_8 alquenilo opcionalmente sustituido, y

25 C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; alternatively, R^3 y R^4 se pueden tomar junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^5 en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido, o C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido;

Alternativamente R^3 , R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono y el átomo de



nitrógeno al cual están unidos para formar

- 5 U está ausente o se selecciona independientemente entre O, S, S (O), SO_2 , NC (O)- (C_1 - C_4 alquilo), C (O), carbonilo protegido, OCH_2 , OCH_2CH_2 , SCH_2 , SCH_2CH_2 , C (R^7)₂, C (R^7)₂C (R^7)₂, y C = C (R^2)₂;

R^2 en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 10 R^7 en cada ocurrencia se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, O (C_1 - C_4 alquilo), S (C_1 - C_4 alquilo), amino opcionalmente sustituido con uno o dos C_1 - C_4 alquilos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, y C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido;

- 15 Alternativamente dos grupos R^7 geminales se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo espiro cíclico, de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consta de C_3 - C_7 cicloalquilo, C_3 - C_7 cicloalquenilo o un heterocíclico de 3- a 7- miembros;

- 20 R^{7a} y R^{7b} en cada ocurrencia se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consta de hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido, y C_3 - C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido;

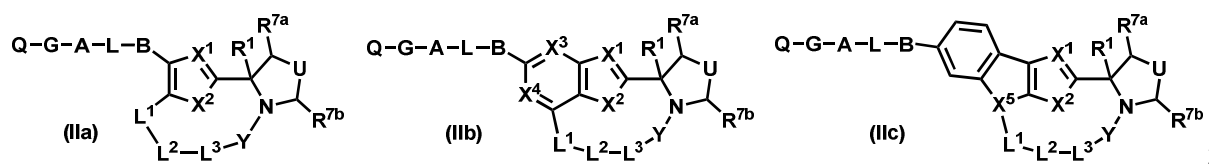
Alternativamente, CHR^{7a} - U o CHR^{7b} U se toman juntos para formar un grupo seleccionado a partir de $CH=CH$, C_3 - C_8 cicloalquilo fusionado y opcionalmente sustituido, arilo fusionado y opcionalmente sustituido, o heterocíclico fusionado y opcionalmente sustituido;

- 25 Alternativamente, U, R^{7a} , y R^{7b} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un grupo cíclico puenteado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido seleccionados del grupo que consta de C_4 - C_7 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquenilo y heterocíclico de 4- a 7- miembros; y

R^6 en cada ocurrencia se selecciona independientemente del grupo que consta de O (C_1 - C_8 alquilo), amino, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_8 cicloalquenilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L se selecciona del grupo que consta de O, -NH-, -C(O)-, -C(O)NH-, C_1 - C_4 alquilo, C_2 - C_4 alquenilo, y C_2 - C_4 alquinilo, y -(C_1 - C_4 alquilo)-NH- (C_1 - C_4 alquilo)-, cada uno opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIa), (IIb) o (IIc):

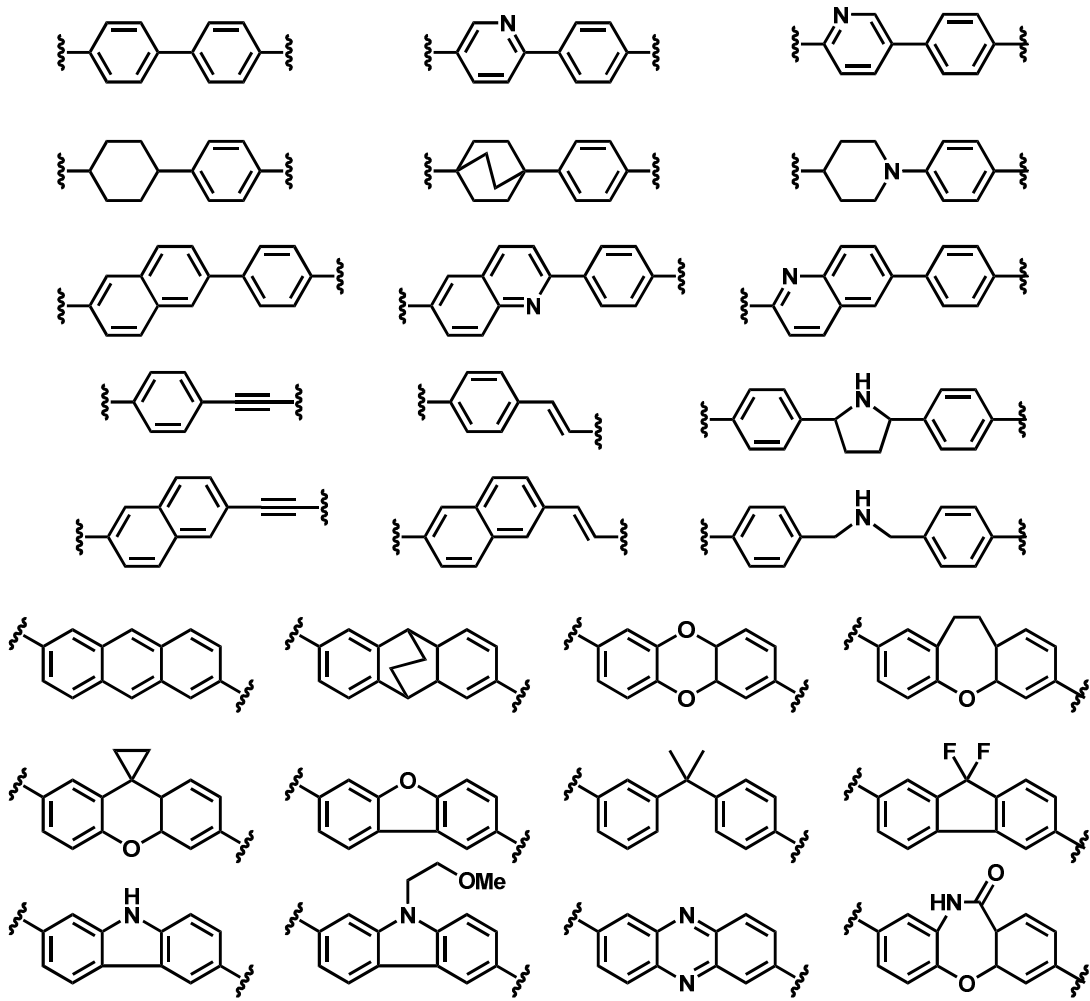


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde:

- 15 cada L está ausente o se selecciona del grupo que consta de O, -C(O)NH-, -(C_1 - C_4 alquilo)-NH- (C_1 - C_4 alquilo)-, heterocíclico, C_2 - C_4 alquenilo, o C_2 - C_4 alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido;

A y B están cada uno independientemente ausentes, o son arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o alternatively A, L y B se toman juntos para formar
20 un enlazador seleccionado de uno de los grupos que se ilustran a continuación:



en donde cada uno de los grupos anteriormente mostrados es cada uno opcionalmente sustituido;

L^1 y L^3 en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático lineal, o uno entre L^1 y L^3 es un grupo alifático lineal y el otro entre L^1 y L^3 está ausente;

5 en donde- L^1 - L^2 - L^3 - juntos forman un enlazador de entre 6 y 14 longitudes de enlace;

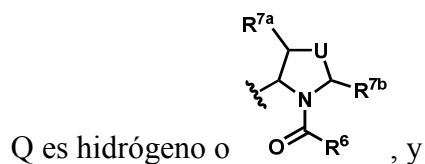
X^1 es N;

X^2 es NH, O, S o NMe;

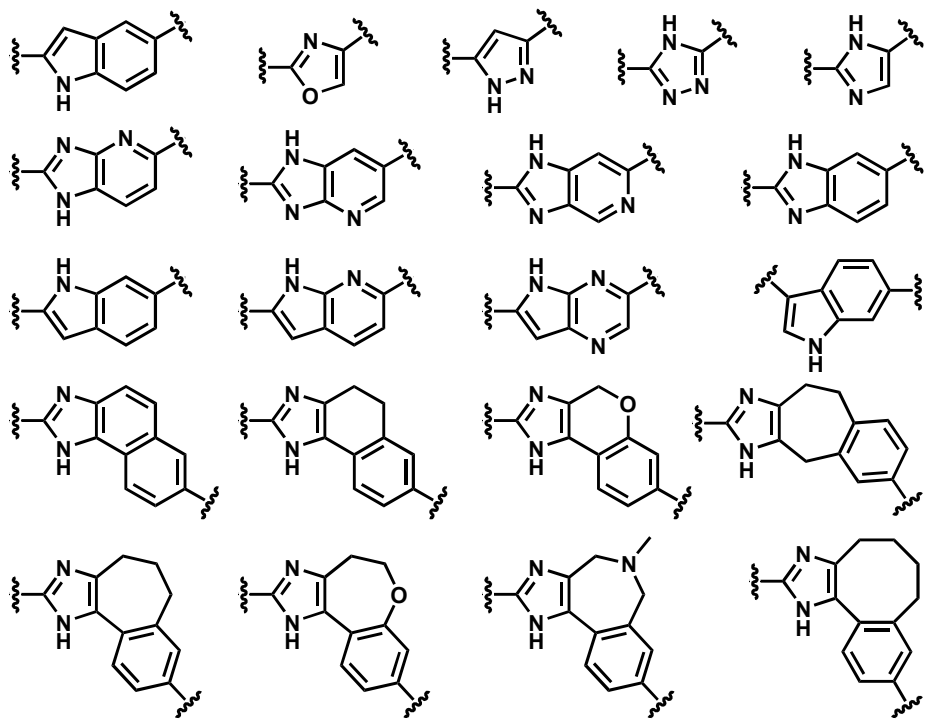
X^3 es CH;

X^4 es CH, Y es C (O);

10 R^1 es hidrógeno;



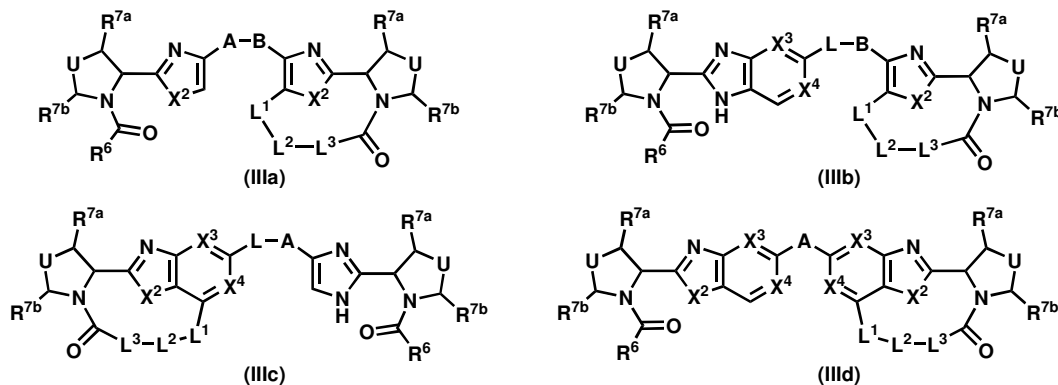
G está ausente, o se selecciona de uno de los grupos que se ilustran a continuación:



en donde cada uno de los grupos heteroarilo mostrados anteriormente es cada uno opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

5. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId):



en donde:

10 R^6 es C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u $O(C_1$ - C_4 alquilo);

A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido;

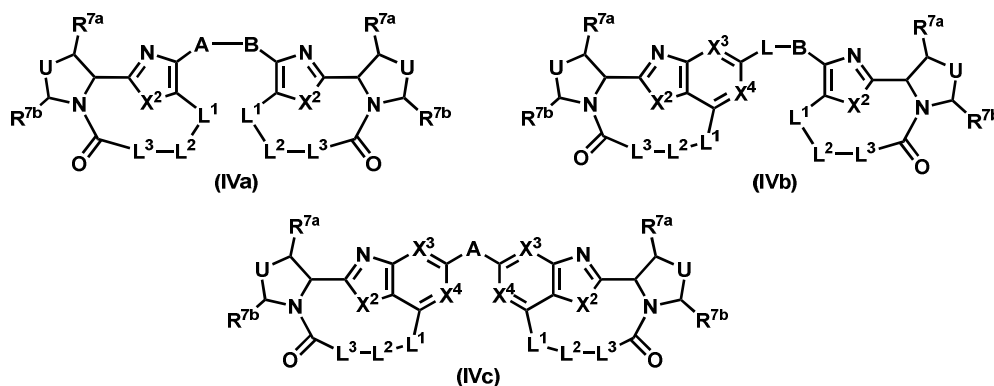
L es O, C₂- C₄, alquenilo opcionalmente sustituido o C₂- C₄ alquinilo opcionalmente sustituido;

5 L¹ y L³ en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático lineal, o uno entre L¹ y L³ es un grupo alifático lineal y el otro entre L¹ y L³ está ausente;

X³ y X⁴ en cada ocurrencia son cada uno independientemente N o C (R¹²), y

R¹² en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido u O(C₁- C₄ alquilo); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula (IVa), (IVb) o (IVc):



en donde:

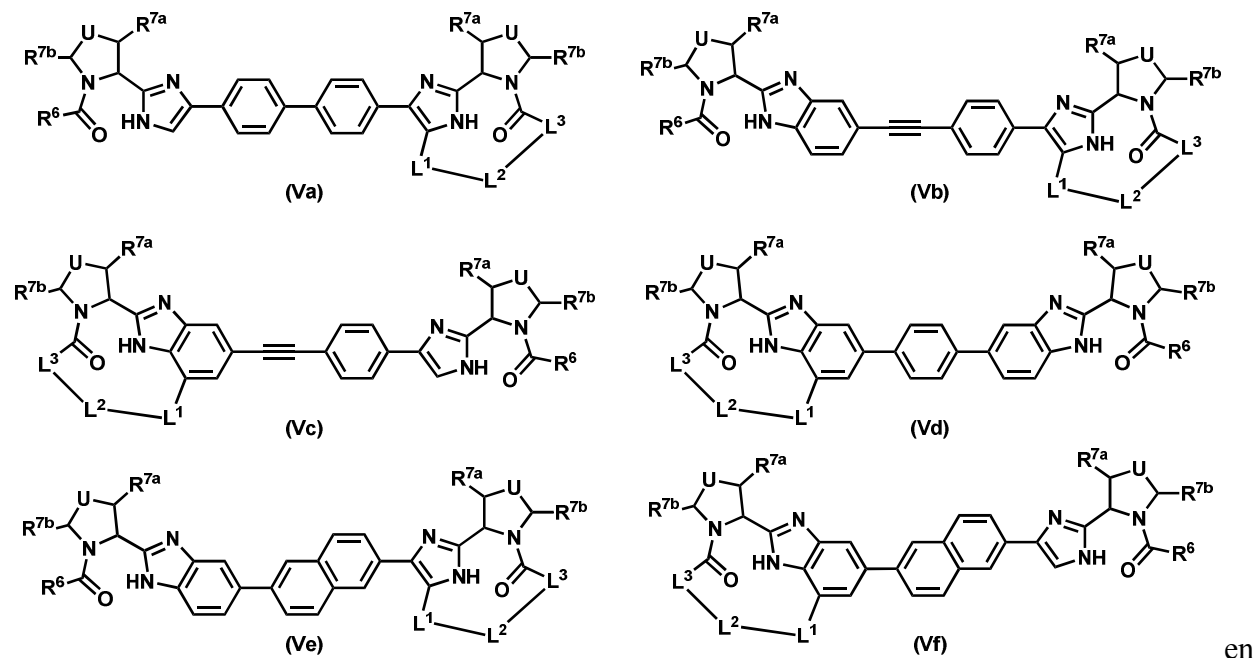
15 A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido;

L es O, C₂- C₄ alquenilo opcionalmente sustituido o C₂- C₄ alquinilo opcionalmente sustituido; L¹ y L³ en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático lineal, o uno entre L¹ y L³ es un grupo alifático lineal y el otro entre L¹ y L³ está ausente;

20 X³ y X⁴ en cada ocurrencia es cada uno independientemente N o C (R¹²), y

R¹² en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido u O(C₁- C₄ alquilo); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), o (Vf):

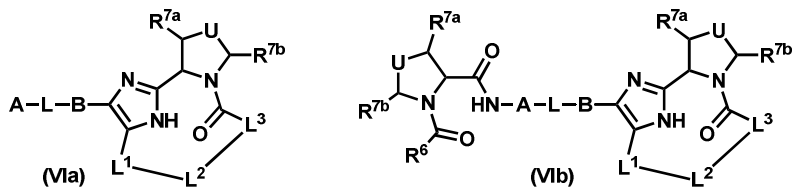


donde:

- 5 L¹ y L³ en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático lineal, o uno entre L¹ y L³ es un grupo alifático lineal y el otro entre L¹ y L³ está opcionalmente ausente;
- R⁶ es C₁- C₈ alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O(C₁- C₄ alquilo);
- U en cada ocurrencia es independientemente CH₂, CHF, CHMe, CF₂, C = CH₂, C = CF₂,
 10 y C (R⁷)₂,
- R⁷ es hidrógeno, halógeno o C₃- C₈cicloalquilo opcionalmente sustituido;
- alternativamente los dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un espiro C₃- C₇ cicloalquilo, de 3- a 7 miembros, opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3- a 7 miembros opcionalmente sustituido;
- 15 R^{7a} es hidrógeno;
- R^{7b} es hidrógeno, metilo o C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;
- o alternatively R^{7a} y U o U y R^{7b} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un ciclopropilo fusionado opcionalmente sustituido, y el otro entre R^{7b} o R^{7a} es hidrógeno, o, alternatively, U, y R^{7a} R^{7b} se toman junto con el carbono al

cual están unidos para formar un C₄- C₇ cicloalquilo puenteado, opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula (VIa) o (VIb):



en donde

A y B son cada uno independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente o es C₂- C₄ alqueno opcionalmente sustituido, o C₂- C₄ alquilo opcionalmente sustituido;

L¹ y L³ en cada ocurrencia son cada uno independientemente un grupo alifático lineal, o uno entre L¹ y L³ es un grupo alifático lineal y el otro entre L¹ y L³ está opcionalmente ausente;

R⁶ es C₁- C₈ alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O (C₁- C₄ alquilo);

U en cada ocurrencia es independientemente CH₂, CHF, CHME, CF₂, C = CH₂, C = CF₂, o C(R⁷)₂,

R⁷ es hidrógeno, halógeno o C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido; alternativamente los dos grupos R⁷ geminales se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un espiro C₃- C₇ cicloalquilo, de 3- a 7 miembros, opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3- a 7- miembros opcionalmente sustituido;

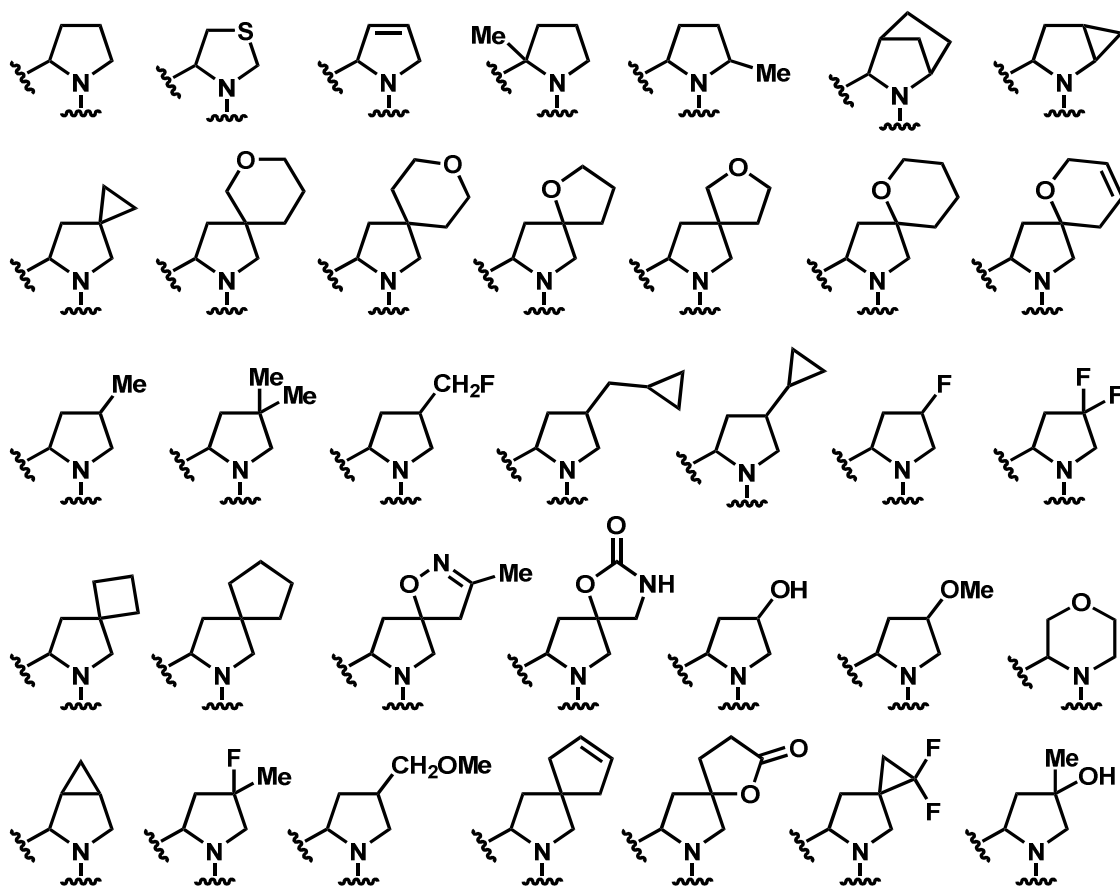
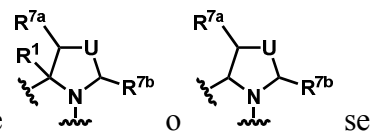
R^{7a} es hidrógeno, y

R^{7b} es hidrógeno, metilo o C₃- C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido;

o alternativamente R^{7a} y U o U y R^{7b} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un ciclopropilo fusionado, opcionalmente sustituido, y el otro entre R^{7b} o R^{7a} es hidrógeno, o aún alternativamente, son U, R^{7a} y R^{7b} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un C₄- C₇ cicloalquilo puenteado, opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

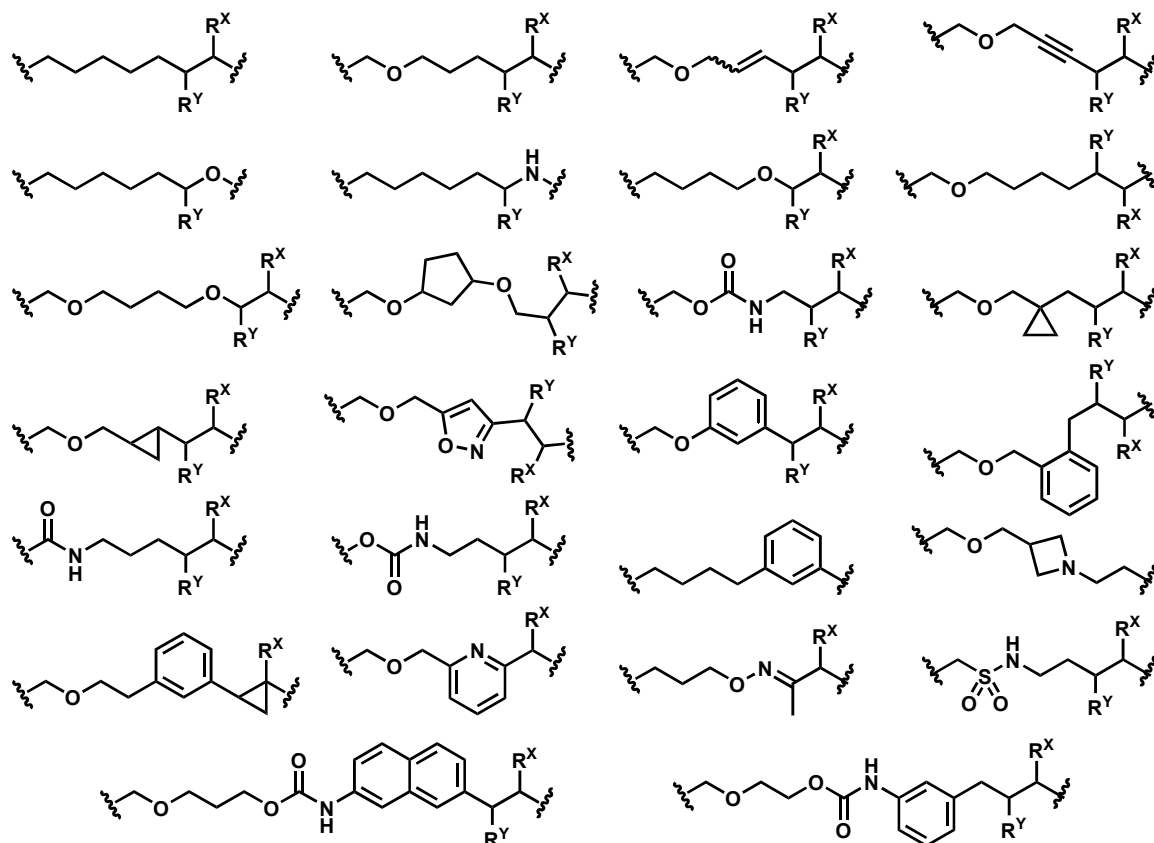
9.

El compuesto de la reivindicación 1, en donde
selecciona entre:



5

y L¹-L²-L³ es un enlazador de 8 a 16 longitudes de enlace y se selecciona entre:

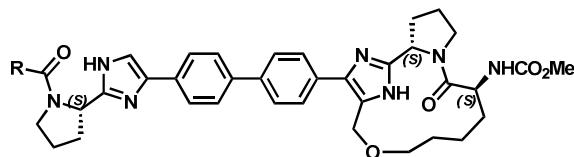


en donde R^X es hidrógeno, amino, hidroxilo, amino protegido u O(alquilo C_1 - C_4); R^Y es hidrógeno o C_1 - C_8 alquilo opcionalmente sustituido, cada uno de los grupos mostrados antes se sustituyen opcionalmente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

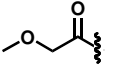
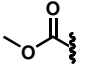
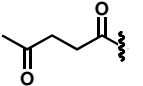
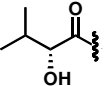
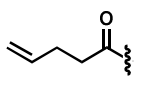
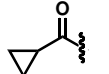
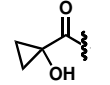
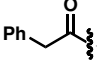
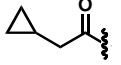
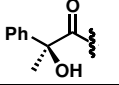
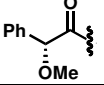
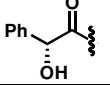
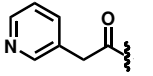
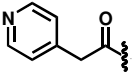
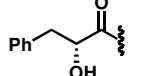
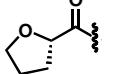
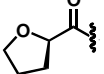
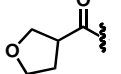
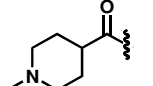
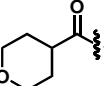
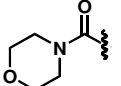
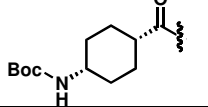
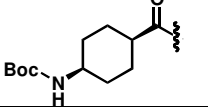
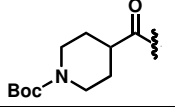
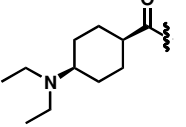
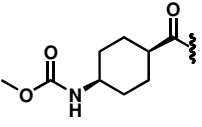
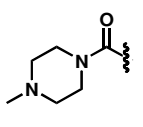
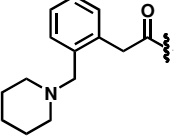
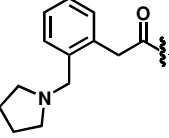
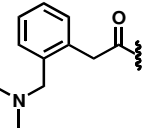
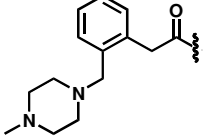
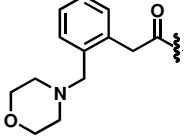
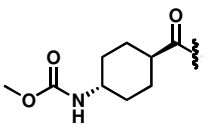
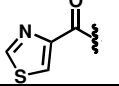
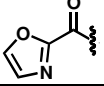
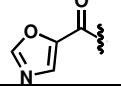
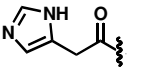
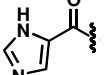
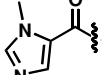
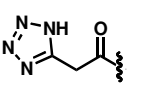
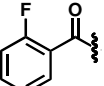
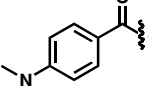
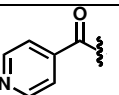
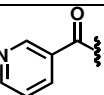
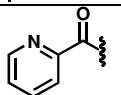
5

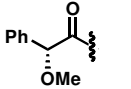
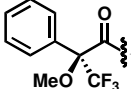
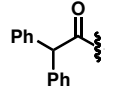
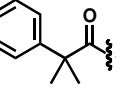
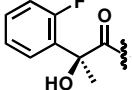
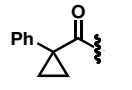
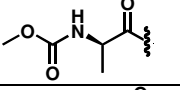
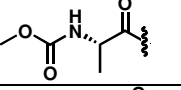
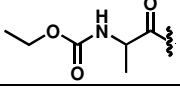
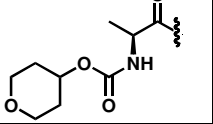
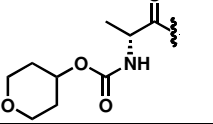
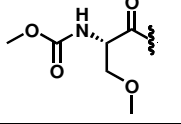
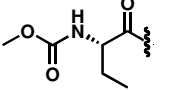
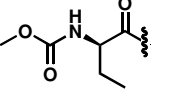
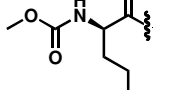
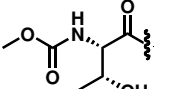
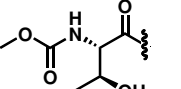
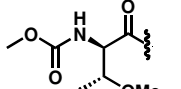
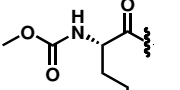
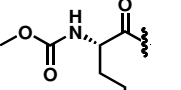
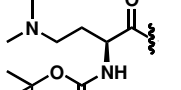
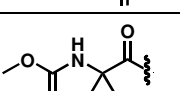
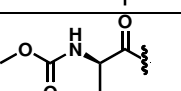
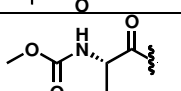
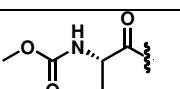
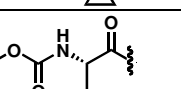
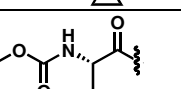
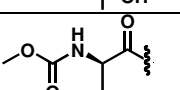
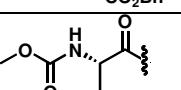
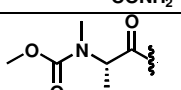
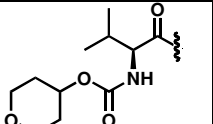
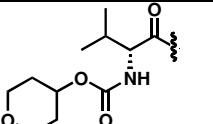
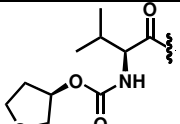
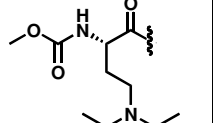
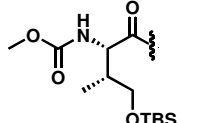
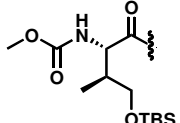
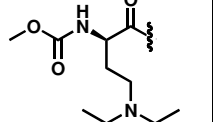
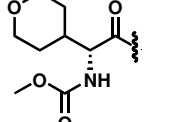
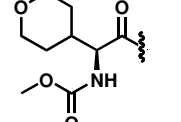
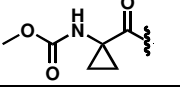
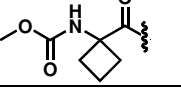
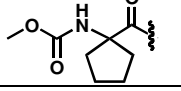
10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de grupo de compuestos 1- 376 recogidos en las siguientes tablas:

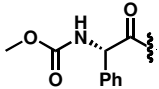
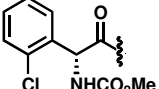
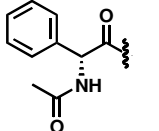
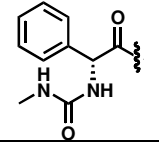
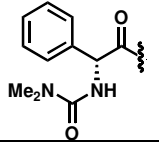
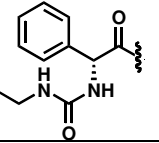
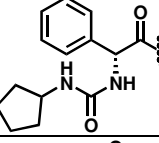
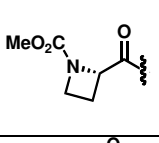
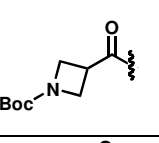
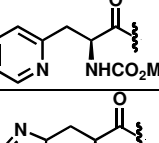
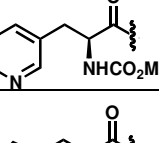
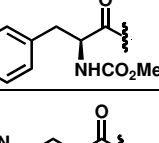
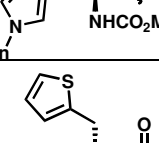
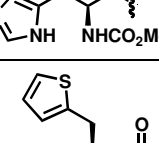
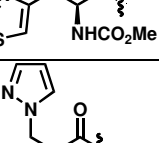
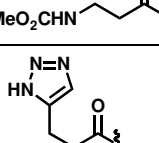
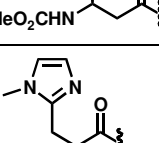
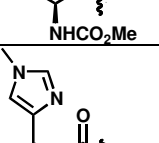
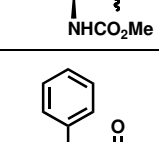
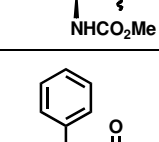
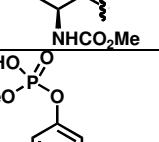
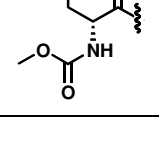
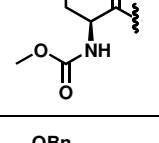
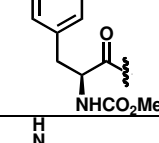
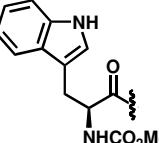
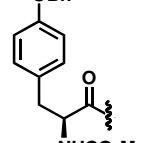
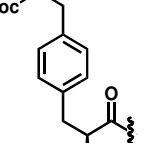
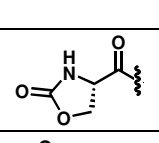
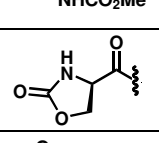
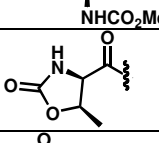
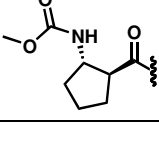
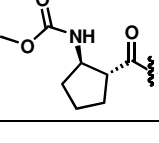
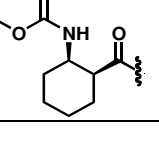
compuestos 1- 219.



Entrada		Entrada		Entrada	
1		2		3	
4		5		6	

7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	

55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

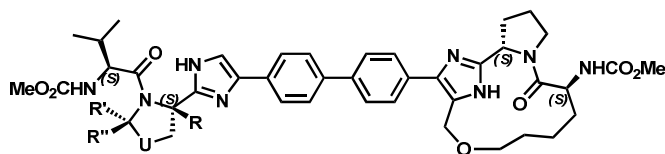
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	

130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	

172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	

217		218		219	
-----	--	-----	--	-----	--

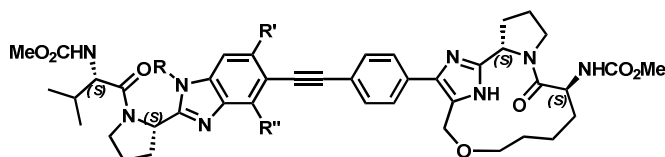
Compuestos 220- 229.



Entrada	R	R'	R''	U	Entrada	R	R'	R''	U
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	H	Me	H	CH ₂	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

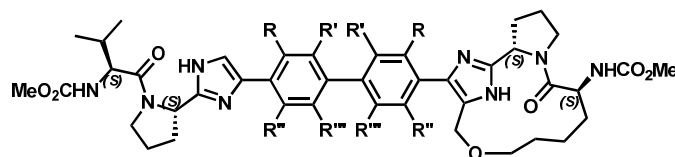
5

Compuestos 230- 239.



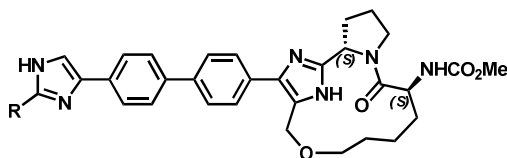
Entrada	R	R'	R''	Entrada	R	R'	R''
230	Me	H	H	231	H	CO ₂ Me	H
232	H	F	H	233	H	H	CO ₂ Me
234	H	H	F	235	H	OMe	H
236	H	Cl	H	237	H	H	OMe
238	H	H	Cl	239	H	CF ₃	H

Compuestos 240- 249.



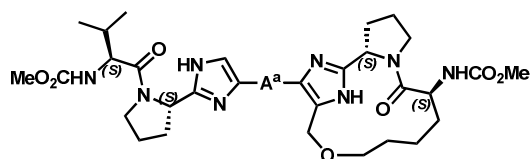
Entrada	R	R'	R''	R'''	Entrada	R	R'	R''	R'''
240	F	H	H	H	241	F	F	H	H
242	Me	H	H	H	243	Me	Me	H	H
244	H	H	Me	Me	245	H	H	Et	Et
246	CF ₃	H	H	H	247	CF ₃	H	CF ₃	H
248	Cl	H	H	H	249	Cl	H	Cl	H

Compuestos 250- 264.



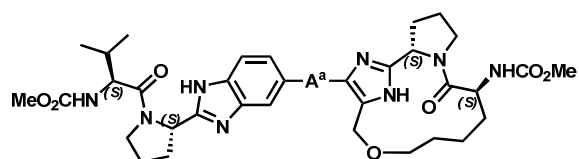
Entrada	R	Entrada	R	Entrada	R
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

Compuestos 265- 282.

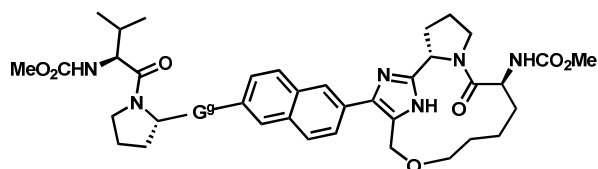


Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	

Compuestos 283- 303.

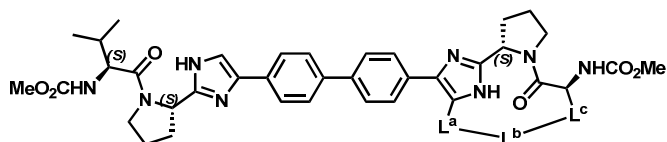


Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	



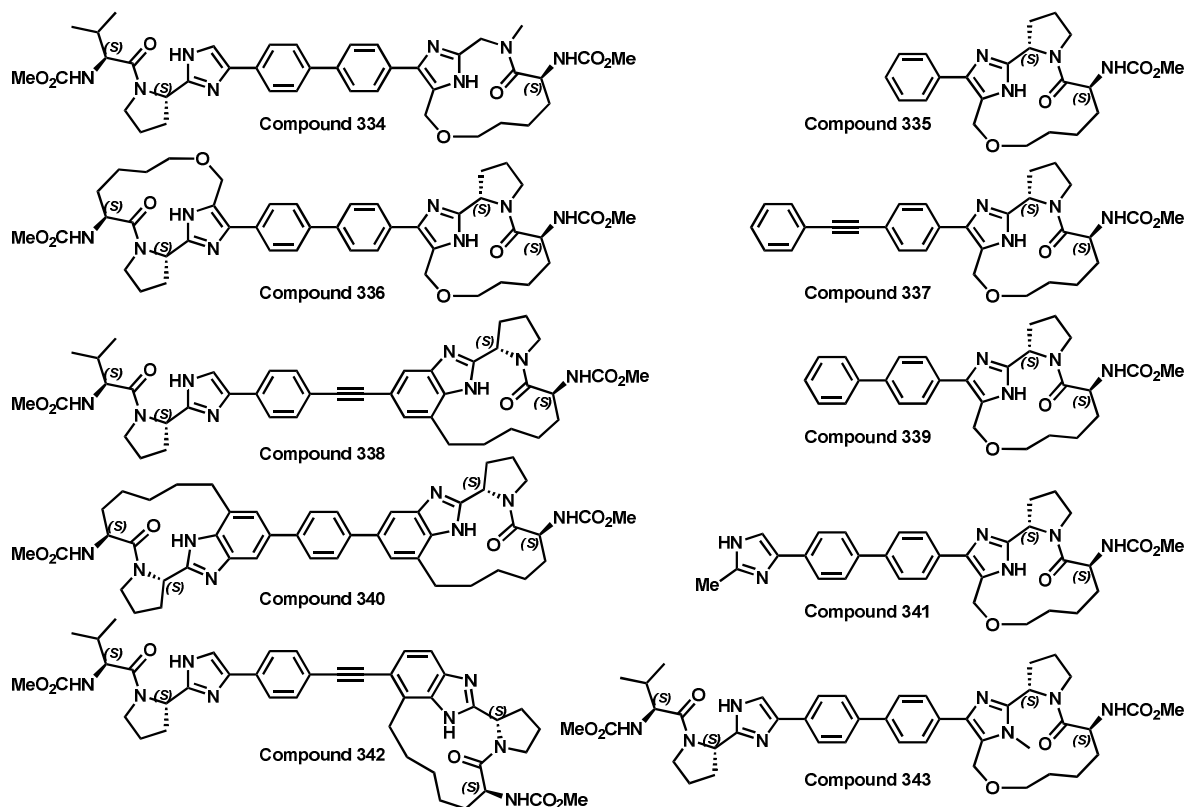
Entrada	Gg	Entrada	Gg	Entrada	Gg
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

Compuestos 316- 333.



Entrada	La- Lb- Lc	Entrada	La- Lb- Lc	Entrada	La- Lb- Lc
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	

Compuestos 334- 343.



Compuestos 344- 368

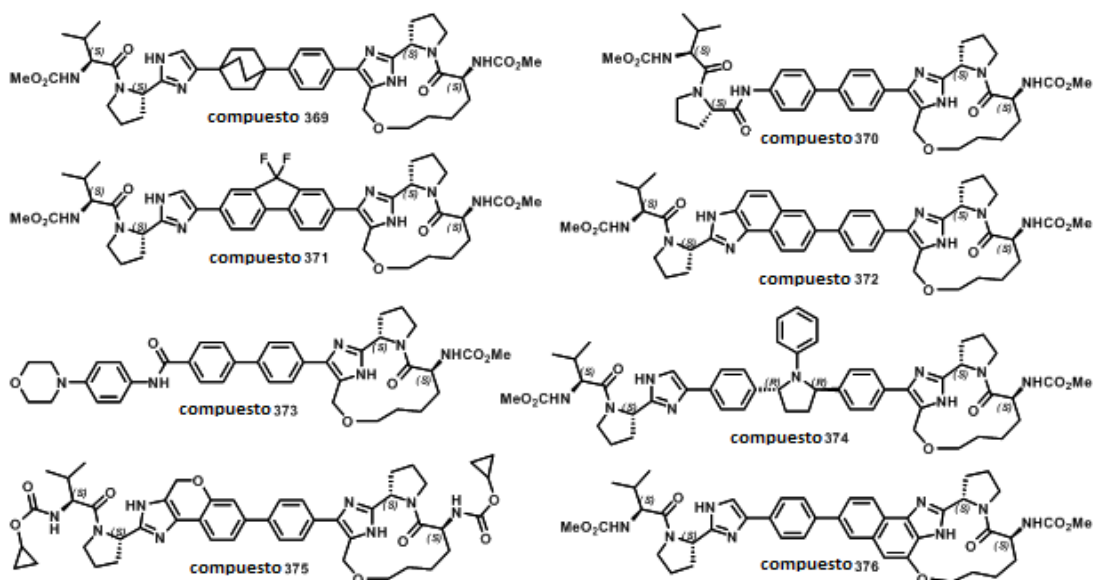
344	
345	
346	
347	

348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	

367	
368	

Compuestos 369- 376.



11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una combinación de
5 compuestos según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un método para inhibir la replicación de un virus que contiene ARN que comprende poner
10 en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un método para tratar o prevenir la infección causada por un virus que contiene ARN que
comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

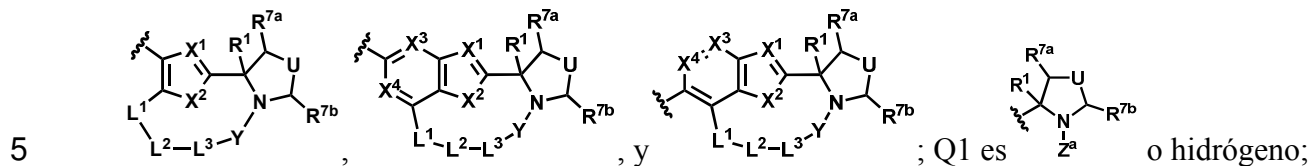
- 5 14. El método de la reivindicación 12, en donde el virus que contiene ARN es el virus de la hepatitis C.
- 10 15. El método de la reivindicación 12, que comprende además la etapa de co- administrar uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de un modulador inmune del huésped y un agente antiviral, o una combinación de los mismos.
16. El método de la reivindicación 14, en donde el modulador inmune del huésped se selecciona del grupo que consta de interferón- alfa, interferón pegilado alfa, interferón- beta, interferón- gamma, interferón de consenso, una citoquina, y una vacuna.
- 15 17. El método de la reivindicación 14, en donde los agentes antivirales inhiben la replicación del VHC al inhibir las funciones celulares del huésped asociadas con la replicación viral.
18. El método de la reivindicación 14, en donde los agentes antivirales inhiben la replicación del VHC al destinarse sobre otras proteínas del genoma viral.
- 20 19. El método de la reivindicación 14, en donde dicho agente antiviral es un inhibidor de una proteína viral del VHC, un proceso de replicación o una combinación de los mismos, en donde dicha dicha destinación sobre la proteína o proceso de replicación se selecciona del grupo que consta de helicasa, proteasa, polimerasa, metaloproteasa, NS4A, NS4B, NS5A, ensamble,
- 25 entrada, y sitio interno de entrada al ribosoma.
20. El método de la reivindicación 12, que comprende además la etapa de co- administración de un agente o combinación de agentes que tratan o alivian los síntomas de la infección por VHC seleccionados entre cirrosis e inflamación hepática.

30

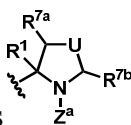
21. El método de la reivindicación 12, que comprende además la etapa de co- administrar uno o más agentes para tratar pacientes con enfermedades causadas por infección por hepatitis B (VHB).
- 5 22. El método de la reivindicación 12, que comprende además la etapa de co- administrar uno o más agentes para tratar pacientes con enfermedad causada por infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- 10 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende además un agente seleccionado entre interferón, interferón pegilado, ribavirina, amantadina, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la helicasa del VHC, o un inhibidor del sitio interno de entrada al ribosoma.
- 15 24. La composición de la reivindicación 10, que comprende además un inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. La composición de la reivindicación 23, en donde el inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 es ritonavir.
- 20 26. Un método para tratar la infección por hepatitis C en un sujeto que lo necesita que comprende co- administrar en dicho sujeto un inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 27. Un proceso para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:
- i) preparar un compuesto de Fórmula (1- I- a):
- $$\text{Q}^1\text{--G--A--L--B--W}^1 \quad (1\text{-I-a}) ;$$
- a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición,
- 30 metátesis con cierre de anillo u otra reacción de cierre de anillo intramolecular tales como la

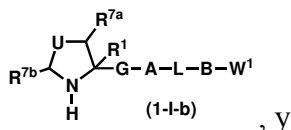
reacción Diels- Alder, formación de amidas (lactama), aminación reductiva, oximación, formación de ésteres (lactonización), formación de carbamatos o ureas; en donde:

W¹ se selecciona independientemente del grupo que consta de:

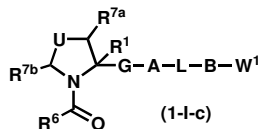


o Q¹ y G se toman juntos para formar W¹; X³ y X⁴ en cada ocurrencia son cada uno independientemente N o C(R¹²); y R¹² en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁- C₄ alquilo opcionalmente sustituido ó O (alquilo C₁- C₄); Z^a es independientemente un grupo protector amino o -C(O)- R⁶; donde R⁶ es alquilo C₁- C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O(C₁- C₄alquilo); y A, B, G, L, U, X¹, X², L¹, L², L³, R¹, R^{7a} y R^{7b} son como se definen en la reivindicación 1;

ii) cuando Q¹ es , en donde Z^a es un grupo protector amino, selectivamente desproteger un compuesto de la Fórmula (1- Ia) para proporcionar la amina correspondiente de la fórmula (1- Ib):

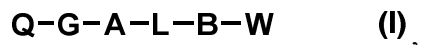


iii) *capping* del grupo amino liberado de un compuesto de la Fórmula (1- Ib) con LG- C (O)- R⁶, en donde LG es un grupo saliente; para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1- Ic):



INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C
RESUMEN

La presente invención describe compuestos de la fórmula (I), y sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



los cuales inhiben virus que contienen ARN, en particular el virus de la hepatitis C (VHC). En consecuencia, los compuestos de la presente invención interfieren con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y también son útiles como agentes antivirales. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente para la administración a un sujeto que sufre de infección por VHC. La invención se refiere también a métodos para tratar una infección por VHC en un sujeto mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: MAHREEN CHAUDHRY HODA
ELMORE PATENT LAW GROUP
484 GROTON ROAD
WESTFORD, MA 01886

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

28 MAR 2011

Applicant's or agent's file reference
4014.1205 WO

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 11/22401

International filing date (day/month/year)

25 January 2011 (25.01.2011)

Priority date (day/month/year)

25 January 2010 (25.01.2010)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 43/00 (2011.01)

USPC - 514/210.16

Applicant ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

12 March 2011 (12.03.2011)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US 11/22401

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 11/22401

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-27	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-27	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-27	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-27 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2009/0068140 A1 to Bachand et al. (hereinafter 'Bachand') in view of WO 2009/079353 A1 to Gai et al. (hereinafter 'Gai') and further in view of US 2005/0153877 A1 to Miao et al. (hereinafter 'Miao').

Regarding claim 1, Bachand teaches an antiviral compound with therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject (para [0002], [0084]) represented by Formula (I), wherein A and B are each a monocyclic group selected from the group consisting of aryl; L is absent; G and W are each a substituted 5-membered heteroaryl containing 2 nitrogen atoms and Q is a group of structure shown, wherein R3, R4 and R5 are taken together with the carbon atom and nitrogen atom to which they are attached to form the ring structure shown, wherein U is selected from C(R7)2, wherein R1, R7, R7a and R7b are each hydrogen; Y is C(O) and R6 is -O-C4alkyl and wherein W is substituted by a heterocyclic moiety of structure similar to Q (para [0411], "Example 1-2d-1"). Bachand does not teach a compound wherein W of Formula (I) is a macrocyclic ring structure selected from those shown. However, Gai teaches HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, ln 11-15), wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked proline moiety as shown in the ring structure of moiety 1, wherein R3, R4 and R5 are taken together with the carbon atom and nitrogen atom to which they are attached to form the ring structure shown, wherein U is selected from C(R7)2; R1, R7 and R7a are each hydrogen and R7b is a substituted carboxamide and wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2"). Neither Bachand nor Gai teaches a macrocyclic ring containing a linker moiety represented by L1-L2-L3, wherein L1, L2 and L3 are selected from the substituents specified.

However, Miao teaches a macrocyclic compound having anti-HCV activity (para [0002], [0011]) containing a proline residue, wherein the pyrrolidine ring is attached via a carbonyl containing linker to a cycloalkyl to form a macrocyclic ring structure, wherein Y of Formula (I) is C(O); L1 and L2 are each absent and L3 is selected from aliphatic groups (para [0426], structure 8 of col 1 shown).

A skilled artisan would have been motivated to incorporate a macrocyclic ring structure analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl, in the molecular structure of the antiviral compound disclosed in Bachand, by introducing a linker containing a carbonyl and a linear aliphatic groups similar to that disclosed in Miao, in such a way as to connect the pyrrolidine nitrogen to the adjacent imidazole ring at one end of the molecule disclosed in Bachand, and design the compound of Formula (I), in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker moiety similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

Regarding claim 2, Miao further teaches the compound of claim 1, wherein L is selected from the group consisting of C1 alkyl (para [0426], structure 6 of col 1, wherein W is a macrocycle, B is heteroaryl, L is CH2, A is aryl, G is absent and Q is hydrogen).

=====Continued in Supplemental Box=====

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 11/22401

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V.2. Citations and Explanations:

Regarding claim 3, Bachand (para [0411]), Gai (pg 8, Table 1) and Miao (para [0426]) teach the compound of claim 1, but do not specifically teach a compound represented by Formula (IIa), (IIb) or (IIc) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

However, Gai does teach HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, In 11-15), wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked pyrrolidine moiety analogous to that shown in the ring structure of Formula (IIa), wherein U is selected from C(R7)2; R1, R7 and R7a are each hydrogen and R7b is a substituted carboxamide and wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2").

A skilled artisan would have been motivated to incorporate a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl residue analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl where X1 of Formula (IIa) is N and X2 is NH, in the molecular structure of the antiviral compound disclosed in Bachand, by introducing a linker in such a way as to connect the pyrrolidine nitrogen to the adjacent imidazole ring at one end of the molecule disclosed in Bachand, and design the compound of Formula (IIa), in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that disclosed in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

Regarding claim 4, Bachand further teaches the compound of claim 3, wherein L is absent and

A-L-B are taken together to form a linker represented by structure 1;

G is imidazolyl represented by structure 5 shown;

Q is a group of structure shown, wherein U is selected from C(R7)2, wherein R1, R7, R7a and R7b are each hydrogen;

Y is C(O) and R6 is -O-C4alkyl (para [0411], "Example 1-2d-1").

Bachand, Gai or Miao does not teach a compound of Formula (IIa) containing the macrocyclic ring structure shown.

However, Gai does teach HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, In 11-15),

wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked proline moiety analogous to that shown in the ring structure of Formula (IIa),

wherein U is selected from C(R7)2; R1, R7 and R7a are each hydrogen and R7b is a substituted carboxamide and

wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2").

Miao further teaches a macrocyclic compound having anti-HCV activity (para [0002], [0011]) containing a proline residue

wherein the pyrrolidine nitrogen is attached via a linker Y-L1-L2-L3 to a cycloalkyl to form a macrocyclic ring structure,

wherein Y is carbonyl; L1, L2 are absent and L3 is selected from a linear aliphatic group containing 6-14 bond lengths (para [0426],

structure 8 of col 1 shown).

A skilled artisan would have been motivated to incorporate a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl residue analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl where X1 of Formula (IIa) is N and X2 is NH, in the molecular structure of the antiviral compound disclosed in Bachand, by introducing a linker containing a linear aliphatic group disclosed in Miao in such a way as to connect the pyrrolidine nitrogen to the adjacent imidazole ring at one end of the molecule disclosed in Bachand, and design the compound of Formula (IIa), in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker moiety similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

Regarding claim 5, Bachand further teaches a compound of claim 1, wherein A and B of Formula (IIIa) are each independently phenyl; each X2 is nitrogen; U is CH2 and R6 is -O-C4alkyl (para [0411], "Example 1-2d-1").

Bachand Gai or Miao does not teach a compound of Formula (IIIa) containing the macrocyclic ring structure shown.

However, Gai does teach HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, In 11-15),

wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked proline moiety analogous to that shown in the ring structure of Formula (IIIa),

wherein U is selected from CH2; R7a is hydrogen and R7b is a substituted carboxamide and

wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2").

Miao further teaches a macrocyclic compound having anti-HCV activity (para [0002], [0011]) containing a proline residue

wherein the pyrrolidine nitrogen is attached via a linker Y-L1-L2-L3 to a cycloalkyl to form a macrocyclic ring structure,

wherein Y is carbonyl; L1, L2 are absent and L3 is selected from a linear aliphatic group (para [0426], structure 8 of col 1 shown).

A skilled artisan would have been motivated to incorporate a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl residue analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl where X2 of Formula (IIIa) is N, in the molecular structure of the antiviral compound disclosed in Bachand, by introducing a linker containing linear aliphatic groups disclosed in Miao in such a way as to connect the pyrrolidine nitrogen via a carbonyl to the adjacent imidazole ring at one end of the molecule disclosed in Bachand, and design the compound of Formula (IIIa), in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

=====Continued in Next Supplemental Box=====

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 11/22401

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 6, Bachand further teaches a compound of claim 1, wherein A and B of Formula (IVa) are each independently phenyl, each X2 is nitrogen; U is CH2 and R6 is -O-C4alkyl (para [0411], "Example 1-2d-1").
Bachand Gai or Miao does not teach a compound of Formula (IVa) containing the macrocyclic ring structure shown.
However, Gai does teach HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, ln 11-15), wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked proline moiety analogous to that shown in the ring structure of Formula (IVa), wherein U is selected from CH2; R7a is hydrogen and R7b is a substituted carboxamide and wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2").
Miao further teaches a macrocyclic compound having anti-HCV activity (para [0002], [0011]) containing a proline residue wherein the pyrrolidine nitrogen is attached via a carbonyl containing linked L1-L2-L3 to a cycloalkyl to form a macrocyclic ring structure, wherein L1, L2 are absent and L3 is selected from a linear aliphatic group (para [0426], structure 8 of col 1 shown).
A skilled artisan would have been motivated to incorporate a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl residue analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl where X2 of Formula (IVa) is N, in the molecular structure of the antiviral compound disclosed in Bachand, by introducing a linker containing linear aliphatic groups similar to that disclosed in Miao in such a way as to connect the pyrrolidine nitrogen via a carbonyl to the adjacent imidazole ring at each end of the molecule disclosed in Bachand, and design the compound of Formula (IVa), in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

Regarding claim 7, Bachand further teaches a compound of claim 1, wherein U of formula (Va) is selected from C(R7)2, wherein R1, R7, R7a and R7b are each hydrogen; Y is C(O) and R6 is -O-C4alkyl (para [0411], "Example 1-2d-1").
Bachand, Gai or Miao does not teach a compound of Formula (Va) containing the macrocyclic ring structure shown.
However, Gai does teach HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, ln 11-15), wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked proline moiety analogous to that shown in the ring structure of Formula (Va), wherein U is selected from C(R7)2; R1, R7 and R7a are each hydrogen and R7b is a substituted carboxamide and wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2").
Miao further teaches a macrocyclic compound having anti-HCV activity (para [0002], [0011]) containing a proline residue wherein the pyrrolidine nitrogen is attached via a carbonyl linked L1-L2-L3 to a cycloalkyl to form a macrocyclic ring structure, wherein L1, L2 are absent and L3 is selected from a linear aliphatic group containing 6-14 bond lengths (para [0426], structure 8 of col 1 shown).
A skilled artisan would have been motivated to incorporate a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl residue analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl, in the molecular structure of the antiviral compound disclosed in Bachand, by introducing a linker containing a linear aliphatic group similar to that disclosed in Miao in such a way as to connect the pyrrolidine nitrogen to the adjacent imidazole ring at one end of the molecule disclosed in Bachand, and design the compound of Formula (Va), in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

Regarding claim 8, Bachand further teaches a compound of claim 1, wherein A and B of Formula (VIa) are each phenyl; L is absent; U is CH2 and R7a and R7b are each hydrogen (para [0411], "Example 1-2d-1").
Bachand, Gai or Miao does not teach a compound of Formula (VIa) containing the macrocyclic ring structure shown.
However, Gai does teach HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, ln 11-15), wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked proline moiety analogous to that shown in the ring structure of Formula (VIa), wherein B of Formula (VIa) is phenyl; L is absent; U is CH2; R7a is hydrogen and R7b is a substituted carboxamide and wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2").
Miao further teaches a macrocyclic compound having anti-HCV activity (para [0002], [0011]) containing a proline residue wherein the pyrrolidine nitrogen is attached via a carbonyl linked L1-L2-L3 to a cycloalkyl to form a macrocyclic ring structure, wherein L1 and L2 are absent and L3 is selected from a linear aliphatic groups and wherein the proline is linked to a biphenyl via a heteroaryl (para [0426], structure 8 of col 1 shown).
A skilled artisan would have been motivated to design the compound of Formula (VIa), by incorporating a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl residue analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl, in a biphenyl substituted imidazolyl proline molecular structure which is a part of the antiviral compound disclosed in Bachand, via introduction of a linker containing a linear aliphatic group similar to that disclosed in Miao in such a way as to connect the pyrrolidine nitrogen to the adjacent imidazole ring, in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, on a biphenyl substituted imidazolyl proline molecular structure which is a part of the antiviral compound disclosed in Bachand, would be likely to result in a macrocyclic compound having enhanced anti-HCV activity, which would thereby likely to exhibit enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection upon administration to a subject.

=====Continued in Next Supplemental Box=====

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 11/22401

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 9, Miao further teaches the compound of claim 1, wherein the residue of structure 2 is selected from pyrrolidine shown in structure 1 and L3 is a linear aliphatic linker of from 8 to 16 bond lengths (para [0426], structure 8 of col 1 shown). Bachand, Gai or Miao does not specifically teach a compound wherein L3 is selected from the structures shown. However, a skilled artisan would have been motivated to introduce a linker similar to that disclosed in Miao containing a linear aliphatic group of structure 1 shown, in such a way as to connect the proline carbonyl to the adjacent imidazole ring at one end of the antiviral compound disclosed in Bachand, in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

Regarding claim 10, Bachand further teaches the compound of claim 1, wherein the antiviral compound contains the symmetrical backbone structure of compound 1 shown in Table 1 (para [0411], "Example 1-2d-1"). Bachand, Gai or Miao does not teach a compound of Formula (VIa) containing the macrocyclic ring structure shown. However, Gai does teach HCV protease inhibitory activity in a macrocyclic compound (pg 1, ln 11-15), wherein the macrocyclic ring includes a heteroaryl linked proline moiety analogous to the ring structure of compound 1, wherein the heteroaryl is triazolyl (pg 8, Table 1, "Example 2"). Miao further teaches a macrocyclic compound having anti-HCV activity (para [0002], [0011]) containing a proline residue wherein the pyrrolidine nitrogen is attached via a carbonyl linker to a cycloalkyl to form a macrocyclic ring structure, wherein the linker contains heteroaliphatic groups (para [0027]-[0028], "Formula (II)"; para [0014], "A is -C(O)OR1"; para [0015], "G is OH"; para [0016], "L is -O-"; para [0017]-[0019], "j, m and s are each 1"; para [0020], "R1 is C1-C6alkyl"; para [0022], "R3 and R4 are each hydrogen"; para [0031], "W is selected from structures shown"). A skilled artisan would have been motivated to design the compound 1 of structure shown in Table 1, by incorporating a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl residue analogous to that disclosed in Gai, wherein the triazolyl is replaced by imidazolyl, in the molecular structure of the antiviral compound disclosed in Bachand, via introduction of a linker containing a linear heteroaliphatic group similar to that disclosed in Miao in such a way as to connect the proline carbonyl to the adjacent imidazole ring at one end of the molecule disclosed in Bachand, in order to produce enhanced anti-HCV activity and thereby enhanced therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject, without undue experimentation, as incorporation of the pyrrolidine containing macrocyclic ring structure that includes a heteroaryl, analogous to that present in a HCV protease inhibitor of enhanced efficacy disclosed in Gai, via introduction of a linker similar to that disclosed in another pyrrolidine containing macrocyclic anti-HCV compound in Miao, would be likely to enhance the anti-HCV activity of the compound disclosed in Bachand and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating HCV infection in a subject.

Regarding claim 11, Bachand further teaches a pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier (para [0080]).

Regarding claim 12, Bachand further teaches a method of inhibiting the replication of an RNA-containing virus comprising contacting said virus with a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 (para [0002], "inhibit the function of NS5A protein encoded by hepatitis C virus"; para [0008], [0084]).

Regarding claim 13, Bachand further teaches a method of treating or preventing infection caused by an RNA-containing virus comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound or combination of compounds of claim 1 (para [0084], "HCV infection").

Regarding claim 14, Bachand further teaches the method of claim 12, wherein the RNA-containing virus is hepatitis C virus (para [0084], "HCV infection").

Regarding claim 15, Bachand further teaches the method of claim 12, further comprising the step of co-administering one or more agents selected from the group consisting of a host immune modulator (para [0085], "interferon-alpha-2B").

Regarding claim 16, Bachand further teaches the method of claim 14, wherein the host immune modulator is selected from the group consisting of interferon-alpha (para [0085], "interferon-alpha-2B").

Regarding claims 17, Gai further teaches the method of claim 14, wherein the antiviral agents inhibit replication of HCV by inhibiting host cellular functions associated with viral replication (pg 19, ln 21-31).

Regarding claim 18, Gai further teaches the method of claim 14, wherein the antiviral agents inhibit the replication of HCV by targeting proteins of the viral genome (pg 19, ln 21-31).

=====Continued in Next Supplemental Box=====

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 11/22401

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 19, Bachand further teaches the method of claim 14, wherein said antiviral agent is an inhibitor of a HCV viral protein, wherein said targeting protein is selected from the group consisting of protease (para [0087], "compound effective to inhibit the activity of HCV serine protease").

Regarding claim 20, Gai further teaches the method of claim 12, further comprising the step of co-administering an agent or combination of agents that treat or alleviate symptoms of HCV infection selected from cirrhosis and inflammation of the liver (pg 19, ln 32 to pg 20, ln 5).

Regarding claim 21, Gai further teaches the method of claim 12, further comprising the step of co-administering one or more agents that treat patients for disease caused by hepatitis B (HBV) infection (pg 20, ln 5-14).

Regarding claim 22, Gai further teaches the method of claim 12, further comprising the step of co-administering one or more agents that treat patients for disease caused by human immunodeficiency virus (HIV) infection (pg 20, ln 15-20).

Regarding claim 23, Bachand further teaches the pharmaceutical composition of claim 10, further comprising an agent selected from interferon (para [0081]).

Regarding claims 24-25, Gai further teaches the composition of claim 10, further comprising a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor, wherein the cytochrome P450 monooxygenase inhibitor is ritonavir (pg 19, ln 11-20, "ritonavir").

Regarding claim 26, Gai further teaches a method of treating hepatitis C infection in a subject in need thereof comprising co-administering to said subject a cytochrome P450 monooxygenase inhibitor and a compound of claim 1 (pg 20, ln 15-27, "ritonavir").

Regarding claim 27, Bachand further teaches a process of making a compound according to claim 1 comprising preparing a compound of Formula (I-I-a), wherein Q1 is a cyclic moiety of structure shown, wherein U is CH₂ and wherein Za is a tert-butoxy carbonyl group via a transition-metal catalyzed coupling reaction (para [0214], Scheme 7, "Suzuki-Miyaura palladium catalyzed conditions; compound 34, wherein W, X, Y and Z are each C; m and n are each 1; R12 and R13 are each t-butyl"); followed by deprotection to form the free amine by trifluoroacetic acid (para [0214], Scheme 7, "34 can be directly transformed into 39").

Bachand, Gai or Miao does not teach a method of preparing the compound of Formula (I-I-a), wherein W1 is a macrocycle selected from structures shown, comprising reacting a N-protected Q1 moiety.

However, Gai does teach a method of preparing a macrocyclic HCV inhibitor, wherein W1 is a pyrrolidine containing macrocyclic ring structure containing a heteroaryl, comprising functionalization of a N-protected pyrrolidine followed by ring-closure metathesis (pg 41, ln 1-11, Scheme 1).

A skilled artisan would have been motivated to apply the ring-closing metathesis method disclosed in Gai to the biphenyl derivative containing N-t-butoxycarbonyl substituted pyrrolidines at each end, prepared by applying the synthetic scheme disclosed in Bachand, wherein one of the pyrrolidines is derivatized to undergo metathesis and the other remains N-protected, in order to produce the macrocyclic product having anti-HCV activity in high yields by elimination of side reactions due to the free pyrrolidine nitrogen, without undue experimentation, as the biphenyl derivative disclosed in Bachand containing N-t-butoxycarbonyl substituted pyrrolidines at each end, derivatized by introduction of a suitably substituted N-acyl substituent on one of the pyrrolidines along with a cyclizable vinyl substituent on the adjacent imidazole ring by synthetic methods analogous to those disclosed in Gai, upon ring-closing metathesis under conditions disclosed in Gai, would be likely to form a macrocyclic ring compound, which upon deprotection of pyrrolidine by the method disclosed in Bachand, followed by esterification with an acyl halide, would be likely to produce the N-acyl derivative having anti-HCV activity, in high yields.

Claims 1-27 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4), because the subject matter can be made and used in industry.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4014.1205 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 11/22401	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 January 2011 (25.01.2011)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 25 January 2010 (25.01.2010)
Applicant ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.		

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 2 sheets.

☐ 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:

- ☒ 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 43.6bis(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,

- ☒ 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.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/22401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/00 (2011.01)

USPC - 514/210.16

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)

USPC: 514/210.16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/210.14, 256, 253.03, 291, 299; 544/127, 328, 362 (text search) Find search terms below

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, Patentscope, SureChem

Hepatitis C, HCV, antiviral, macrocycl\$, macrolide, imidazol\$, \$imidazol\$, pyrrolidin\$, \$pyrrolidin\$, biphenyl, bipyridyl, biaryl, biheteroaryl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0068140 A1 (BACHAND et al.) 12 March 2009 (12.03.2009) para [0002], [0080]-[0087],[0214]-[0215], [0411]	1-27
Y	WO 2009/079353 A1 (GAI et al.) 25 June 2009 (25.06.2009) pg 1, ln 11-15; pg 8, Table 1; pg 19, ln 21 to pg 20, ln 20; pg 41, ln 1-11	1-27
Y	US 2005/0153877 A1 (MIAO et al.) 14 July 2005 (14.07.2005) para [0002], [0011], [0014]-[0031], [0426]	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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

12 March 2011 (12.03.2011)

Date of mailing of the international search report

28 MAR 2011

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774