



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2468285 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.26
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.15
(86)	Europeisk søknadsnr	12160779.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.09.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.06.27
(30)	Prioritet	2008.09.11, US, 191725 P 2009.03.10, US, 209689 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(62)	Avdelt fra	EP2340029, med inndato 2009.09.10
(73)	Innehaver	Enanta Pharmaceuticals, Inc., 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, US-USA AbbVie Bahamas Ltd., Sassoon House Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, BS-Bahamas
(72)	Oppfinner	Ku, Yiyin, 23 River, Buffalo Grove, IL Illinois 60089, US-USA Or, Yat, Sun, 169 Fayette Street, Watertown, MA Massachusetts 02472, US-USA Wagaw, Sable, H., 2311 Ridgeway, Evanston, IL Illinois 60201, US-USA Engstrom, Ken, 96 Alexandria Ct., Mundelein, IL Illinois 60060, US-USA Grieme, Tim, 4942 Winchester Ave. Apt. 2, Chicago, IL Illinois 60604, US-USA Sheikh, Ahmad, 700 Pine St., Deerfield, IL Illinois 60015, US-USA Mei, Jianzhang, 319 Whitmore Lane, Lake Forest, IL Illinois 60045, US-USA McDaniel, Keith, F., 26029 W. Laurel Ct., Wauconda, IL Illinois 60084, US-USA Chen, Hui-ju, 4 Crows Nest Ct., Grayslake, IL Illinois 60030, US-USA Shanley, Jason, P., 902 N. Winchester Ave. Floor 3, Chicago, IL Illinois 60622, US-USA Kempf, Dale, J., 256 Tyler Ct., Libertyville, IL Illinois 60048, US-USA Grampovnik, David, J., 2500 N. Walnut St., Waukegan, IL Illinois 60087, US-USA Sun, Ying, 220 School Street ST 6, Waltham, MA Massachusetts 02451, US-USA Liu, Dong, 20 Rich St. Apt. 2, Newton, MA Massachusetts 02451, US-USA Gai, Yonghua, 13 Valley View Drive, North Grafton, MA Massachusetts 01536, US-USA
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54) **Benevnelse** **Makrocykliske hepatitt C-serinproteasehemmere**

(56) **Anførte publikasjoner**
WO-A1-2007/014926
WO-A1-2009/073719
WO-A2-2004/093798
WO-A2-2007/001406

TEKNISK OMRÅDE

[0001] Foreliggende oppfinnelse vedrører nye makrocykluser som har aktivitet mot hepatitt C-virus (HCV) og er nyttige ved behandling av HCV-infeksjoner. Nærmere bestemt vedrører oppfinnelsen makrocykliske forbindelser for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ, og sammensetninger som inneholder slike forbindelser, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002] HCV er hovedårsaken for ikke-A, ikke-B-hepatitt og er et stadig mer alvorlig folkehelseproblem både i utviklede land og utviklingsland. Man anslår at viruset smitter over 200 millioner personer verden over, hvilket er nesten fem ganger så mange som antallet individer som smittes med humant immunsviktvirus (HIV). På grunn av den høye prosentdel av individer som er rammet av kroniske infeksjoner, har HCV-smittede pasienter en hevet risiko for å utvikle levercirrhose, påfølgende hepatocellulært karsinom og dødelig leversykdom. HCV er den overveiende årsak til hepatocellulær kreft, og årsak til at pasienter i den vestlige verden trenger levertransplantasjon.

[0003] Det finnes betraktelige begrensninger for utviklingen av anti-HCV-terapeutika, som omfatter, men ikke er begrenset til, virusets hardnakkethet, det genetiske mangfold av viruset under replikasjon i verten, den hyppige forekomst av at viruset utvikler legemiddelresistente mutanter, og mangelen på reproduserbare smittekultursystemer og smådyrmodeller for HCV-replikasjon og -patogenese. I de fleste tilfeller og i betraktning av infeksjonens milde forløp og leverens kompleksitet, må bruken av antivirale legemidler, som med stor sannsynlighet vil ha betraktelige bivirkninger, overveies nøye.

[0004] Makrocykliske kinoksalinyl-hepatitt C-serinprotease hemmere og fremgangsmåter for deres fremstilling er kjent fra WO 2004/093798. Slike forbindelser er nyttige for behandling av en HCV-infeksjon.

[0005] WO 2007/001406 beskriver makrocykliske forbindelser som inneholder aryl- eller heteroarylenheter integrert i den makrocykliske grunnstruktur, som er nyttige for behandling av viral infeksjon, spesielt hepatitt C og SARS.

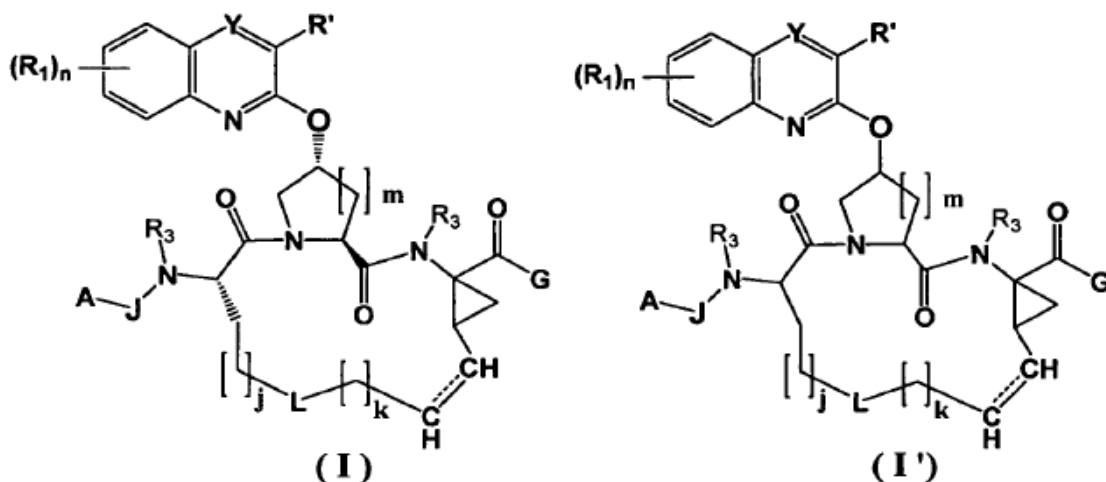
[0006] WO 2007/014926 beskriver makrocykliske kinolinyhemmere av HCV som er nyttige for behandling av en HCV-infeksjon.

[0007] EP 2222161 A1, som ble innlevert den 3. desember 2008 og krever prioritet fra US60/992,584 innlevert 5. desember 2007, beskriver makrocykliske kinoksalinyl-hepatitt C-serinproteasehemmere og mellomprodukter derav.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

[0008] Foreliggende oppfinnelse vedrører nye makrocykliske forbindelser for anvendelse ved behandling av en hepatitt C-infeksjon i et individ som har behov for slik terapi med disse makrocykliske forbindelser. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse forstyrrer livssyklusen av hepatitt C-virus og er nyttige som antivirale midler. Foreliggende oppfinnelse vedrører videre farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, eller farmasøytisk akseptable salter derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ.

[0009] I ett trekk tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel I eller I':



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ, hvor:

J er $-C(O)-$ eller $-O-C(O)-$;

- 5 A er C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer eller C_3-C_{10} -karbocyklus, og A er valgfritt substituert med én eller flere R_6 ;

hver R_1 og R_2 er uavhengig valgt fra

(i) halogen, hydroksy,

- 10 amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)-O-R_4$, $-C(O)-R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, eller $-N(R_3)C(O)R_4$;

(ii) heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer og valgfritt substituert med én eller flere R_7 ;

(iii) C_3-C_{10} -karbocyklus valgfritt substituert med én eller flere R_7 ; og

- 15 (iv) C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, C_1-C_6 -haloalkyl, C_2-C_6 -haloalkenyl eller C_2-C_6 -haloalkynyl;

G er $-E-R_5$;

hvor E er $-NHS(O_2)-$;

- 20 R_5 er C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, C_3-C_{10} -karbocyklus, heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer eller heteroaryl, og hver R_5 er valgfritt substituert med én eller flere R_7 ;

R_3 og R_4 er hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl og C_2-C_6 -alkynyl;

- 25 L er C_3-C_6 -alkylen, C_3-C_6 -alkenylen eller C_3-C_6 -alkynylen og er valgfritt substituert med én eller flere R_7 ;

$j = 0$;

$k = 0$;

$m = 1$;

n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og

- 30 --- viser til en karbon-karbon-enkelt- eller dobbeltbinding,

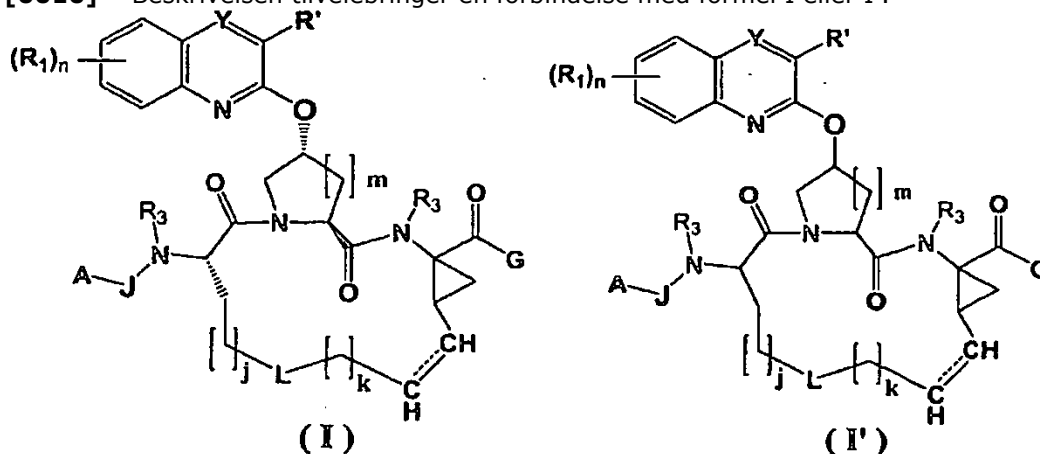
Y er $-C(R'')$, R' og R'' tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en aryl- eller heteroarylring som valgfritt er substituert med én eller flere R_2 ;

hver R_6 og R_7 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra halogen, hydroksy, amino, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkynyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-haloalkenyl}$ og $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-haloalkynyl}$.

- I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse med formel I eller I', eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0010] Beskrivelsen tilveiebringer en forbindelse med formel I eller I':



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor:

J er fraværende, valgfritt substituert alkylen, valgfritt substituert alkenylen, valgfritt substituert alkynylen, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(=\text{NR}_4)-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$ eller $\text{N}(\text{R}_3)-$;

- 15 A er valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert arylalkyl, valgfritt substituert alkoksy, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert heterocyklus eller valgfritt substituert karbocyklus;

- 20 hver R_1 er uavhengig valgt fra

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

(ii) valgfritt substituert aryl;

(iii) valgfritt substituert heteroaryl;

- 25 (iv) valgfritt substituert heterocyklus;

(v) valgfritt substituert karbocyklus; og

(vi) valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N;

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

- 30 hvor E er fraværende; valgfritt substituert alkylen, valgfritt substituert alkenylen, valgfritt substituert alkynylen som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; eller $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})-\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{OS}(\text{O}_p)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$;

p er 0, 1 eller 2;

R_5 er H; valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert karbocyklus, valgfritt substituert heterocyklus, valgfritt substituert aryl eller valgfritt substituert heteroaryl;

5 R_3 og R_4 er hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra de følgende: valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert heterocyklus; valgfritt substituert karbocyklus eller hydrogen;

10 L er fraværende eller er valgt fra valgfritt substituert alkylen, valgfritt substituert alkenylen og valgfritt substituert alkynylen, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N;

Y er N eller $-C(R'')$;

hvor A, R_1 , R' og/eller R'' kan være tatt sammen for å danne en ring;

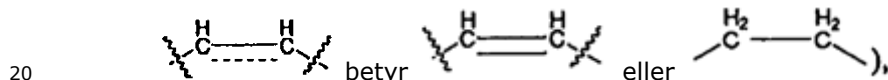
15 $j = 0, 1, 2, 3$ eller 4;

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

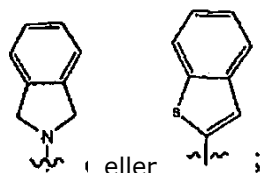
$m = 0, 1$ eller 2;

n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og

— viser til en karbon-karbon-enkelt- eller dobbeltbinding (dvs. at



hvor hvis Y er N, da er R' valgfritt substituert heterocyklus, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert aryl eller valgfritt substituert karbocyklus, og omfatter to eller flere kondenserte ringer, og hvor R' ikke er



25 hvor hvis Y er $-C(R'')$ -, da danner R' og R'' tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, en aryl- eller heteroarylring, som hver valgfritt kan være substituert;

forutsatt at forbindelsen ikke er tert-butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]-
tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloxy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-
30 [1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat.

[0011] Det er underforstått at utførelsene av oppfinnelsen eller av beskrivelsen som diskuteres i det følgende under hensyn til foretrukne valg av variabler, kan gjelde alene eller i kombinasjon med én eller flere av de andre utførelser eller foretrukne valg av variabler ifølge oppfinnelsen eller av beskrivelsen, som om hver enkelt kombinasjon var nevnt
35 uttrykkelig heri.

[0012] I ett trekk tilveiebringer beskrivelsen en forbindelse med formel I eller I', eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor Y er CR'' , og R' og R'' tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en valgfritt substituert arylring eller en valgfritt substituert heteroarylring.

[0013] I et annet trekk tilveiebringer beskrivelsen en forbindelse med formel I eller I', eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor Y er CR", og R' og R" tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en valgfritt substituert arylring, fortrinnsvis fenyl.

5 **[0014]** Alternativt eller i tillegg er $k=3$, $j=1$ og L er fraværende.

[0015] Alternativt eller i tillegg danner R' og R" og atomene som hver av dem er bundet til et aryl som er substituert med $(R_2)_x$, hvor hver R_2 er uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)-S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄ eller -N(R₃)C(O)R₄; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert heterocyklus; valgfritt substituert karbocyklus eller valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; og x er 0, 1, 2, 3 eller 4.

15 **[0016]** Alternativt eller i tillegg er R₁ fraværende (dvs. $n=0$) eller er halogen, hydroksy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R₃)S(O₂)-R₄, -N(R₃)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄ eller -N(R₃)C(O)R₄.

[0017] Alternativt eller i tillegg danner R' og R" og atomene som hver av dem er bundet til, et aryl som er substituert med $(R_2)_x$, hvor hver R_2 uavhengig er fraværende (dvs. $x=0$) eller halogen.

20 **[0018]** Alternativt eller i tillegg er R₁ fraværende (dvs. $n=0$) eller halogen.

[0019] Alternativt eller i tillegg er E -NH-, -NHS(O_p)- eller -NH(CO)S(O_p)-, og p er 2.

[0020] Alternativt eller i tillegg er E -NHS(O_p)-, og p er 2.

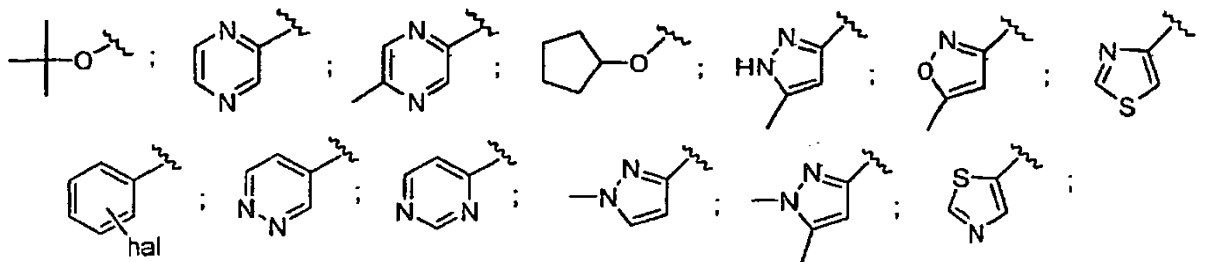
25 **[0021]** Alternativt eller i tillegg er R₅ syklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl eller imidazolyl, som hver valgfritt kan være substituert. I en foretrukket utførelse er R₅ valgfritt substituert syklopropyl eller valgfritt substituert tienyl, fortrinnsvis syklopropyl eller tienyl.

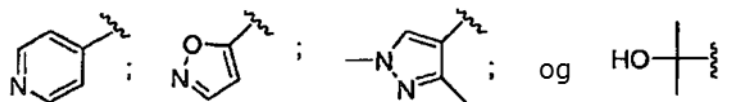
30 **[0022]** Alternativt eller i tillegg er J -C(O)-, -O-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)- eller -S(O₂)-. Fortrinnsvis er J -C(O)-.

[0023] Alternativt eller i tillegg er m 1.

[0024] Alternativt eller i tillegg er hver R₃ H.

35 **[0025]** Alternativt eller i tillegg er A valgfritt substituert -C₁-C₈ alkyl som inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert -C₁-C₈-alkoksy, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert -C₃-C₁₂-cykloalkyl eller valgfritt substituert -C₃-C₁₂-heterocykloalkyl. I en videre utførelse er A valgt fra





[0026] Fortrinnsvis er A 5-metylpyrazin-2-yl.

[0027] I enda et ytterligere trekk tilveiebringer beskrivelsen en forbindelse med formel I eller I', eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor Y er CR", og R' og R" tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en valgfritt substituert heteroarylring. De øvrige variabler har betydningene angitt ovenfor, også de alternative eller foretrukne utførelsene, som om de var gjentatt her.

[0028] Oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formel I eller I' (fortrinnsvis formel I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ, hvor Y er CR" og R' og R" tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en aryl- eller heteroarylring, fortrinnsvis fenyl, som valgfritt er substituert med én eller flere R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 eller 4, og L er C₃-C₆-alkylen, C₃-C₆-alkenylen eller C₃-C₆-alkynylen og er valgfritt substituert med én eller flere R₇ (fortrinnsvis - butylen);

— viser til en karbon-karbon-enkelt- eller dobbeltbinding;

J er -C(O)- eller -O-C(O)- (fortrinnsvis -C(O)-);

A er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus, aryl, heteroaryl eller heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer, og A er valgfritt substituert med én eller flere R₆;

G er -E-R₅, E er -NHS(O₂)-, R₅ er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus (fortrinnsvis syklopropyl), heteroaryl (fortrinnsvis tienyl) eller heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer, og R₅ er valgfritt substituert med én eller flere R₇;

hver R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)-R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl, C₂-C₆-haloalkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus valgfritt substituert med én eller flere R₇, eller heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer og valgfritt substituert med én eller flere R₇, hvor hver R₆ og R₇ er uavhengig valgt ved hver forekomst fra halogen, hydroksy, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆-alkyl (fortrinnsvis metyl), C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl og C₂-C₆-haloalkynyl (og fortrinnsvis er R₁ og R₂ fraværende i hvert enkelt tilfelle); og

[0029] R₃ og R₄ er hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl og C₂-C₆-alkynyl og R₃ er fortrinnsvis hydrogen.

[0030] Oppfinnelsen vedrører videre en forbindelse med formel I eller I' (fortrinnsvis formel I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ, hvor Y er CR", R' og R" tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner et fenyl valgfritt substituert med én eller flere R₂;

J er -C(O)- eller -O-C(O)-;

A er C₁-C₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₅-C₆-karbocyklus eller heterocyklus omfattende 5 til 6 ringatomer, og er valgfritt substituert med én eller flere R₆;

G er -E-R₅, E er -NHS(O₂)-; R₅ er C₃-C₆-karbocyklus eller heteroaryl, og er valgfritt substituert med én eller flere R₇; i én utførelse er R₅ valgt fra syklopropyl, syklobutyl,

cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl eller imidazolyl, som hver valgfritt kan være substituert med én eller flere R₇; fortrinnsvis er R₅ syklopropyl;

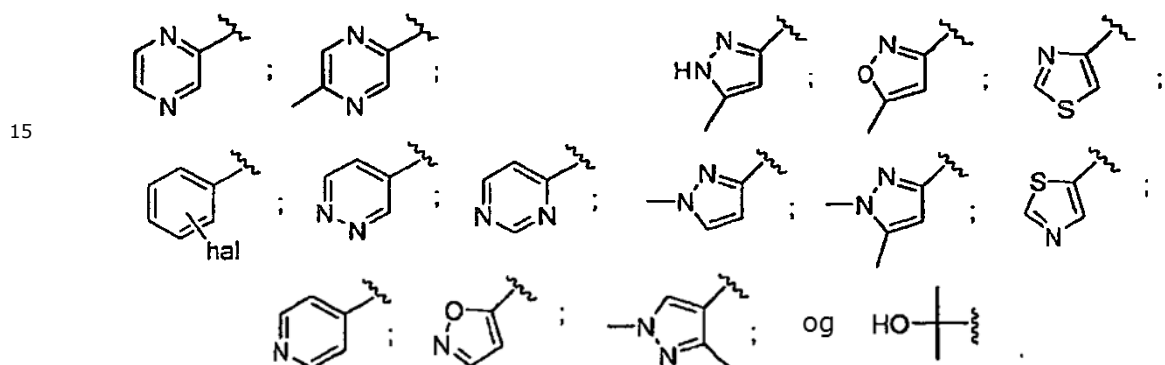
hver R_1 og R_2 er uafhængig valgt fra halogen, hydroksy,

5 amino, -CN, -N₃, -CF₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)-
R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-
C₆-haloalkenyl og C₂-C₆-haloalkynyl;

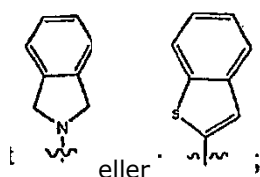
R₃ er hydrogen; og hver R₄ er uafhængig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl og C₂-C₆-alkynyl;

10 R₆ og R₇ er uafhængig valgt ved hver forekomst fra halogen, hydroksy, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆-alkyl (fortrinnsvis metyl), C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl og C₂-C₆-haloalkynyl;

A kan for eksempel være valgt fra de følgende grupper, hvor hver gruppe valgfritt kan være substituert med én eller flere R_6 :



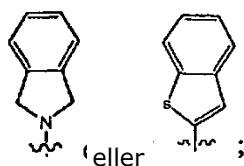
[0031] I enda et annet trekk tilveiebringer beskrivelsen en forbindelse med formel I eller I', eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor R' er valgfritt substituert heterocyklus, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert aryl eller valgfritt substituert karbocyklus og omfatter to eller flere kondenserte ringer, og hvor R' ikke er



og Y er N .

25 **[0032]** I enda et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel I eller I', eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor R' er en valgfritt substituert heterocyklus eller et valgfritt substituert heteroaryl, omfattende to eller flere kondenserte ringer, og hvor R' ikke er

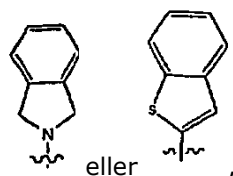
8



og Y er N. Fortrinnsvis er R' en valgfritt substituert kondensert bicyklisk heterocyklus eller et kondensert bicyklisk heteroaryl. Alternativt eller i tillegg er R' valgfritt substituert med én eller flere R₂, og fortrinnsvis med et alkyl eller aryl.

5 **[0033]** De øvrige variablene har betydningene angitt ovenfor, medregnet de foretrukne og alternative utførelser.

[0034] I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel I eller I' eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor R' er valgfritt substituert heterocyklus, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert aryl eller
10 valgfritt substituert karbocyklus og omfatter to eller flere kondenserte ringer, og hvor R' ikke er



og Y er N; hvor k=3, j=1 og L er fraværende.

[0035] Fortrinnsvis har forbindelsen formel I.

15 **[0036]** Alternativt eller i tillegg er m 1.

[0037] Alternativt eller i tillegg er hver R₃ H.

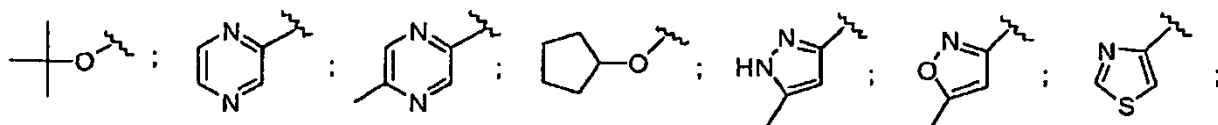
[0038] Alternativt eller i tillegg er R₁ og R₂ uavhengig hydrogen eller halogen.

[0039] Alternativt eller i tillegg er E -NHS(O_p)-, og p er 2.

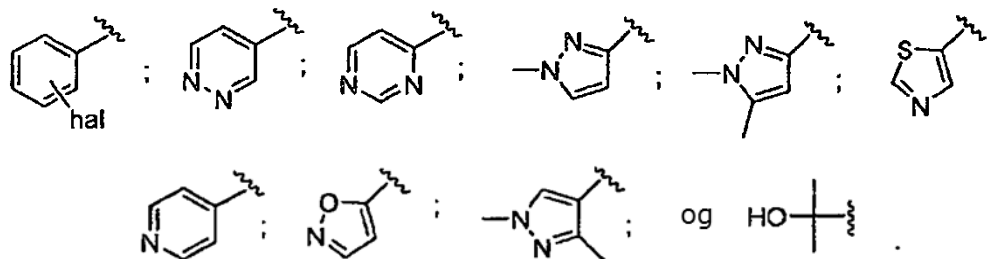
[0040] Alternativt eller i tillegg er R₅ syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl eller imidazolyl, som hver valgfritt kan være
20 substituert. I en videre utførelse er R₅ valgfritt substituert syklopropyl eller valgfritt substituert tienyl, og fortrinnsvis syklopropyl eller tienyl.

[0041] Alternativt eller i tillegg er J -C(O)-.

25 **[0042]** Alternativt eller i tillegg er A valgfritt substituert -C₁-C₈-alkyl som inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert -C₁-C₈-alkoksy, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert -C₃-C₁₂-cykloalkyl eller valgfritt substituert -C₃-C₁₂-heterocykloalkyl. I en videre utførelse er A valgt fra

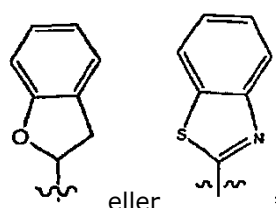


30



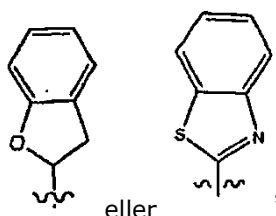
[0043] I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel I eller I' eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor Y er N og R'

5 er



og er valgfritt substituert; forutsatt at forbindelsen ikke er tert-butyl-
(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-14a-
(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
10 heksadekahydrocyklopropan[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamot.

[0044] Oppfinnelsen vedrører også en forbindelse med formel I eller formula I' (fortrinnsvis formel I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor Y er N og R' er



15 og er valgfritt substituert med én eller flere R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 eller 4, og L er C₃-C₆-alkylen, C₃-C₆-alkenylen eller C₃-C₆-alkynylen og er valgfritt substituert med én eller flere R₇;

J er -C(O)- eller -O-C(O)-;

A er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus, aryl, heteroaryl eller
20 heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer, og A er valgfritt substituert med én eller flere R₆;

G er-E-R₅, E er -NHS(O₂)-; R₅ er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus, aryl, heteroaryl eller heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer, og R₅ er valgfritt substituert med én eller flere R₇;

25 hver R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra halogen, hydroksy,

amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)-R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-

C₆-haloalkenyl, C₂-C₆-haloalkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus valgfritt substituert med én eller flere R₇, eller heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer og valgfritt substituert med én eller flere R₇,

5 hvor hver R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl og C₂-C₆-haloalkynyl; og R₃ eller R₄ er hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl og C₂-C₆-alkynyl;

forutsatt at forbindelsen ikke er tert-butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]-tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-
10 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-[1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat.

[0045] Oppfinnelsen vedrører videre en forbindelse med formel I eller formula I' (fortrinnsvis formel I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor Y er N, og R' er



og er valgfritt substituert med én eller flere R₂;

k=0, j=0, m=1, n=0,1, 2, 3 eller 4, og L er C₃-C₆-alkylen, C₃-C₆-alkenylen eller C₃-C₆-alkynylen og er valgfritt substituert med én eller flere halo;

J er -C(O)- eller -O-C(O)-; A er C₁-C₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₃-C₁₀-karbocyklus eller
20 heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer, og er valgfritt substituert med én eller flere R₆;

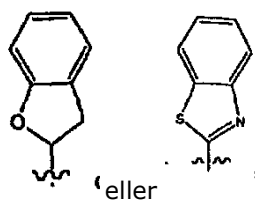
G er -E-R₅, E er -NHS(O₂)-; R₅ er C₃-C₁₀-karbocyklus eller heteroaryl og er valgfritt substituert med én eller flere R₇;

hver R₁ og R₂ are uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)-
25 R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl, C₂-C₆-haloalkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus valgfritt substituert med én eller flere R₇, og heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer og valgfritt substituert med én eller flere R₇,

30 hvor hver R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl og C₂-C₆-haloalkynyl; R₃ er hydrogen; og hver R₄ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl og C₂-C₆-alkynyl;

forutsatt at forbindelsen ikke er tert-butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]-tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-
35 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-[1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat.

[0046] I tillegg vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel I eller formula I' (fortrinnsvis formel I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, hvor Y er N, og R' er



og er valgfritt substituert med én eller flere R_2 ;

$k=3$, $j=1$, $m=1$, $n=0,1, 2, 3$ eller 4 , og L er fraværende; J er $-C(O)-$ eller $-O-C(O)-$; A er C_5 - C_6 -karbocyklus eller en heterocyklus omfattende 5 til 6 ringatomer, og er valgfritt substituert med én eller flere R_6 ;

G er $-E-R_5$, E er $-NHS(O_2)-$; R_5 er C_3 - C_6 -karbocyklus eller heteroaryl, og er valgfritt substituert med én eller flere R_7 ;

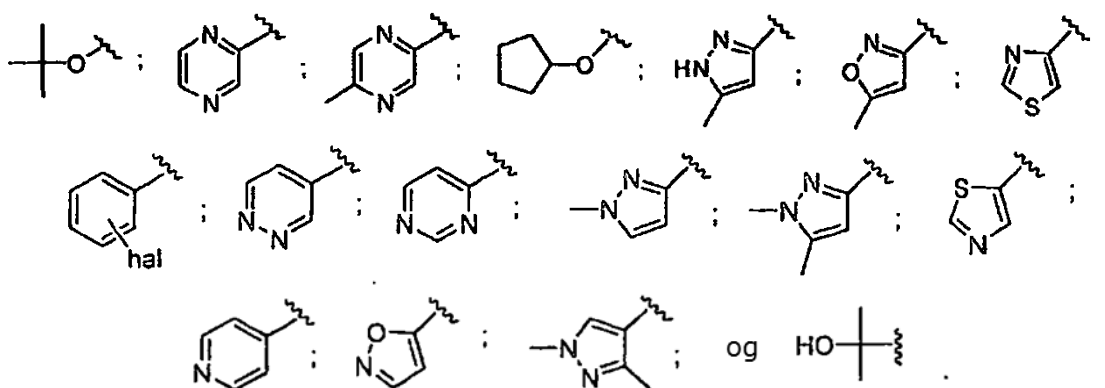
hver R_1 og R_2 are uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O_2)R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $C(O)NR_3R_4$, $-N(R_3)C(O)R_4$, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl og C_2 - C_6 -haloalkynyl;

R_3 er hydrogen; og hver R_4 er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl og C_2 - C_6 -alkynyl og

R_6 og R_7 har betydningene angitt ovenfor;

forutsatt at forbindelsen ikke er tert-butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]-tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-[1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat.

[0047] I én utførelse er R_5 valgt fra cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl og imidazolyl, som hver valgfritt kan være substituert med én eller flere R_7 . Fortrinnsvis er R_5 cyklopropyl. A kan for eksempel være valgt fra de følgende grupper og valgfritt være substituert med én eller flere R_6 :



[0048] Representative forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter, men er ikke begrenset til, de følgende forbindelser:

(24) tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(26) Cyklopentyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(33) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-6-(pyrimidin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid;

(34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid;

(35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(2-hydroksy-2-metylpropanamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid;

(37) Cyklopentyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-(2-fluorofenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(38) tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(39) tert-Butyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(40) Cyklopentyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(41) tert-Butyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-14a-(tiofen-2-ylsulfonylkarbamoyl)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

[0049] I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse med formel I eller I' ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ.

[0050] I henhold til en annen utførelse kan de farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse videre omfatte ett eller flere andre anti-HCV-midler. Eksempler på anti-HCV-midler omfatter, men er ikke begrenset til, α -interferon; β -interferon; pegylert interferon- α ; pegylert interferon-lambda; ribavirin; viramidin; R-5158; nitazoksanid; amantadin; Debio-025, NIM-811; HCV-polymerasehemmere så som R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 eller GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; hemmere av HCV, helicase eller interne ribosominntrengnings seter; eller andre HCV-replikasjonshemmere så som GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. For nærmere detaljer, jfr. S. Tan, A. Pause, Y. Shi,

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

[0051] I henhold til en ytterligere utførelse kan de farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse videre inneholde en ytterligere HCV-proteasehemmer, så som telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136 eller IDX316.

[0052] I andre utførelser tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som i tillegg omfatter pegylert interferon, et annet antiviralt, antibakterielt, antifungalt eller antikreftmiddel eller en immunmodulator, og/eller som i tillegg omfatter en cytokrom P450-monooksygenasehemmer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I visse utførelser er cytokrom P450 monooksygenasehemmeren ritonavir.

[0053] I et annet trekk tilveiebringer beskrivelsen anvendelse av en forbindelse ifølge beskrivelsen for å fremstille et middel for forebygging eller behandling av viral infeksjon. I et annet trekk tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling av hepatitt C-infeksjon. Foreliggende beskrivelse legger også til rette for anvendelse av et solvat (f.eks. hydrat) av en forbindelse ifølge beskrivelsen for å fremstille farmasøytiske sammensetninger for forebygging eller behandling av hepatitt C-infeksjon. Anvendt heri viser begrepet "solvat" til en fysikalsk forbindelse av en forbindelse ifølge beskrivelsen med ett eller flere løsemiddelmolekyler, være seg disse er organiske eller uorganiske. Denne fysikalske forbindelse omfatter ofte hydrogenbindinger. I visse tilfeller kan solvatet isoleres, for eksempel når ett eller flere solvatmolekyler innlemmes i krystallgitteret av det krystallinske faste stoff.

[0054] I en annen utførelse administreres forbindelsene eller de farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen med ritonavir, enten samtidig eller sekvensielt. I visse utførelser administreres en forbindelse eller en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen i samme sammensetning som ritonavir. I en annen utførelse administreres en forbindelse eller en farmasøytisk sammensetning derav ifølge oppfinnelsen i en atskilt sammensetning fra ritonaviret.

[0055] I henhold til enda en annen utførelse, kan de farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse ytterligere omfatte én eller flere hemmere av andre mål innen HCV-livssyklusen, omfattende, men ikke begrenset til, helicase, polymerase, metalloprotease, CD81, NS5A, cyklofilin og internt ribosominntrengningssete (IRES).

[0056] I ett trekk tilveiebringer beskrivelsen en forbindelse med formel I eller I' som beskrives heri, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester eller en prodroge derav, eller en farmasøytisk sammensetning omfattende dette, for anvendelse ved behandling av en viral infeksjon i et individ, ved å administrere til individet en terapeutisk virksom mengde av forbindelsen eller sammensetningen.

[0057] Foreliggende oppfinnelse omfatter en forbindelse med formel I eller I' eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen, for anvendelse ved behandling av hepatitt C-infeksjoner i et individ som har behov for slik behandling, ved å administrere til individet en anti-HCV-viralt virksom mengde eller en hemmende mengde av forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0058] I henhold til et annet trekk omfatter foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel I eller I' eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen, for anvendelse ved behandling av hepatitt C-infeksjoner i et individ som har behov for slik behandling, ved å administrere forbindelsen eller den

5 farmasøytiske sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse til individet. Forbindelsene for anvendelse kan videre administreres med et ytterligere terapeutisk middel, medregnet et annet antiviralt middel eller et anti-HCV-middel slik som det ble beskrevet ovenfor. Det ytterligere middel kan koadministreres (så som administreres samtidig eller sekvensielt) med en forbindelse (et farmasøytisk akseptabelt salt derav) eller en farmasøytisk sammensetning

10 ifølge foreliggende oppfinnelse. Det eller de ytterligere midler og en forbindelse (eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav) ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres i samme sammensetning eller i forskjellige sammensetninger, men koadministreres samtidig eller sekvensielt.

[0059] Trinnet å identifisere at individet har behov for behandling av hepatitt C-infeksjon, beskrives også heri. Identifikasjonen kan finne sted på subjektiv måte (f.eks. ved bestemmelse av helsepersonell) eller objektiv måte (f.eks. diagnostisk test).

15

[0060] I ett trekk tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelse for anvendelse ved hemming av replikasjonen av hepatitt C-virus, ved å bringe et hepatitt C-virus i berøring med en virksom mengde av forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen.

20

[0061] I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen for anvendelse slik som beskrevet ovenfor, som i tillegg omfatter å administrere et ytterligere anti-hepatitt C-virusmiddel. Eksempler på anti-hepatitt C-virusmidler omfatter, men er ikke begrenset til, α -interferon; β -interferon;

25 pegylert interferon- α ; pegylert interferon-lambda; ribavirin; viraamidin; R-5158; nitazoksanid; amantadin; Debio-025, NIM-8111; HCV-polymerasehemmere så som R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 eller GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; hemmere av HCV, helicase eller interne ribosominntrengnings seter; eller andre HCV-replikasjonshemmere så som GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. For nærmere detaljer, jfr. S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999) og US2002/0037998 (2002).

30 Fortrinnsvis administreres en forbindelse eller en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse sammen med, eller brukes i kombinasjon med, pegylert interferon (f.eks. pegylert interferon alfa-2a eller 2b) og ribavirin. Ritonavir eller en annen cytokrom P450-monooksygenasehemmer kan også brukes til å forbedre de farmakokinetiske egenskaper av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. Pasienten som skal behandles, er

40 fortrinnsvis smittet med HCV-genotype 1 (f.eks. genotype 1a eller 1b). Pasienter som er smittet med andre HCV-genotyper, så som genotypene 2, 3, 4, 5 eller 6, kan også behandles med en forbindelse eller en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0062] I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen for anvendelse slik som beskrevet ovenfor, som i tillegg omfatter å administrere en ytterligere HCV-proteasehemmer, en HCV-

45

polymerasehemmer, en HCV-helicasehemmer eller en hemmer av intern ribosominntrengningssete (IRES), så som telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, pegylert interferon, et annet antiviralt, antibakterielt, antifungalt eller antikreftmiddel eller
 5 en immunmodulator, og/eller som i tillegg omfatter en cytokrom P450-monooksygenasehemmer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I visse utførelser er cytokrom P450 monooksygenasehemmeren ritonavir.

[0063] En ytterligere utførelse av foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse ved behandling av biologiske prøver ved å
 10 bringe de biologiske prøver i berøring med forbindelsene.

[0064] Enda et annet trekk av foreliggende beskrivelse vedrører en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse som beskrives heri, ved bruk av hvilken som helst syntesefremgangsmåte som beskrives heri.

Definisjoner

[0065] Nedenfor er det oppført definisjoner av diverse begreper som brukes til å beskrive foreliggende oppfinnelse og beskrivelse. Disse definisjoner gjelder for begrepene slik som de brukes gjennom hele foreliggende beskrivelse og krav, hvis intet annet er nevnt i bestemte tilfeller, enten for seg eller som en del av en større gruppe. Antallet karbonatomer i en hydrokarbylsubstituent kan angis med prefikset "C_x-C_y," hvor x er det minste antall og y er det største antall karbonatomer i substituenten.

[0066] Prefikset "halo" viser til at substituenten som prefikset er sammenføyd med, er substituert med ett eller flere uavhengig valgte halogenradikaler. For eksempel betyr "haloalkyl" en alkylsubstituent hvor minst ett hydrogenradikal er erstattet med et halogenradikal.

[0067] Hvis et koblende element i en avbildet struktur er "fraværende" eller "mangler" da er venstre element i den avbildede struktur bundet direkte til høyre element i den avbildede struktur. Hvis for eksempel en kjemisk struktur avbildes som X-L-Y hvor L mangler, da er den kjemiske struktur X-Y.

[0068] Begrepet "alkyl" som brukes heri, viser til et mettet, rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal som typisk inneholder fra 1 til 20 karbonatomer. For eksempel inneholder "C₁-C₆-alkyl" og "C₁-C₈-alkyl" henholdsvis fra ett til seks, og fra ett til åtte, karbonatomer. Eksempler på alkylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, *n*-butyl-, *tert*-butyl-, neopentyl-, *n*-heksyl-, heptyl-, oktylradikaler og lignende.

[0069] Begrepet "alkenyl" som brukes heri, viser til et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal som inneholder én eller flere dobbeltbindinger og typisk fra 2 til 20 karbonatomer. For eksempel inneholder "C₂-C₆-alkenyl" og "C₂-C₈-alkenyl" henholdsvis fra to til seks, eller fra to til åtte, karbonatomer. Alkenylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, for eksempel etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl, oktenyl og lignende.

[0070] Begrepet "alkynyl" som brukes heri, viser til et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal som inneholder én eller flere trippeltbindinger og typisk fra 2 til 20 karbonatomer. For eksempel inneholder "C₂-C₆-alkynyl" og "C₂-C₈-alkynyl" henholdsvis fra to

til seks, og fra to til åtte, karbonatomer. Representative alkynylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, for eksempel etynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, heptynyl, oktyl og lignende.

[0071] Begrepet "alkylen" viser til en toverdig gruppe avledet fra en rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbylkjede som typisk inneholder fra 1 til 20 karbonatomer, mer typisk fra 1 til 8 karbonatomer og enda mer typisk fra 1 til 6 karbonatomer. Representative eksempler på alkylen omfatter, men er ikke begrenset til, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ og $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

[0072] Begrepet "alkenyl" viser til en toverdig umettet hydrokarbylgruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet og som har minst én karbon-karbon-dobbelbinding. En alkenylengruppe inneholder typisk 2 til 20 karbonatomer, mer typisk fra 2 til 8 karbonatomer og enda mer typisk fra 2 til 6 karbonatomer. Ikke-begrensede eksempler på alkenylengrupper omfatter $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ og $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0073] Begrepet "alkynyl" viser til en toverdig umettet hydrokarbongruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet og som har minst én karbon-karbon-trippeltbinding. Representative alkynylengrupper omfatter eksempelvis $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ og $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0074] Begrepet "cykloalkyl" viser til en énverdig gruppe avledet fra en monocyklisk eller polycyklisk mettet karbocyklusringforbindelse. Eksempler på cykloalkyl omfatter, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, bicyklo[2.2.1]heptyl og bicyklo[2.2.2]oktyl og lignende.

[0075] Begrepene "karbocyklus" eller "karbocyklisk" eller "karbocyklyl" viser til et mettet (f.eks. "cykloalkyl"), delvis mettet (f.eks. "cykloalkenyl" eller "cykloalkynyl") eller fullstendig umettet (f.eks. "aryl") ringsystem som inneholder null heteroatomringatomer og typisk fra 3 til 18 karbonringatomer. Et karbocyklyl kan, uten begrensning, være en enkelt ring eller to eller flere kondenserte ringer, eller broforsynte eller spiroringer. Et karbocyklyl kan for eksempel inneholde fra 3 til 14 ringelementer (dvs. C_3 - C_{14} -karbocyklyl, så som C_3 - C_{14} -cykloalkyl), fra 3 til 10 ringelementer (dvs. C_3 - C_{10} -karbocyklyl, så som C_3 - C_{10} -cykloalkyl), fra 3 til 8 ringelementer (dvs. C_3 - C_8 -karbocyklyl, så som C_3 - C_8 -cykloalkyl), eller fra 3 til 6 ringelementer (dvs. C_3 - C_6 -karbocyklyl, så som C_3 - C_6 -cykloalkyl). Et substituert karbocyklyl kan ha enten cis- eller trans-geometri. Representative eksempler på karbocyklylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklopentenyl, syklopentadienyl, sykloheksadienyl, adamantyl, dekahydronaftalenyl, oktahydroindenyl, sykloheksenyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, indenyl, isoindenyl, bicyklodekanyl, antracenyl, fenantren, benzonaftenyl (også kjent som "fenalenyl"), dekalinyl og norpinanyl og lignende. En karbocyklylgruppe kan være bundet til hovedmolekylenheten via hvilket som helst substituerbart karbonatom i gruppen.

[0076] Begrepet "aryl" viser til et aromatisk karbocyklyl som inneholder fra 6 til 14 karbonringatomer. Ikke-begrensede eksempler på aryl omfatter fenyl, naftalenyl, antracenyl og indenyl og lignende. En arylgruppe kan være bundet til hovedmolekylenheten via et hvilket som helst substituerbart karbonatom i gruppen.

[0077] Begrepet "aralkyl" eller "arylalkyl" viser til et alkylresiduum bundet til en arylring. Eksempler på aralkyl omfatter, men er ikke begrenset til, benzyl, fenetyl og lignende.

[0078] Begrepet "heteroaryl" betyr et aromatisk heterocyklyl som typisk inneholder fra 5 til 18 ringatomer. Et heteroaryl kan være én enkelt ring eller to eller flere kondenserte ringer. Ikke-begrensede eksempler på fem-leddede heteroaryler omfatter imidazolyl; furanyl; tiofenyl (eller tienyl eller tiofuranyl); pyrazolyl; oksazolyl; isoksazolyl; tiazolyl; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- og 1,3,4-oksadiazolyl; og isotiazolyl. Ikke-begrensede eksempler på seks-leddede heteroaryler omfatter pyridinyl; pyrazinyl; pyrimidinyl; pyridazinyl; og 1,3,5-, 1,2,4- og 1,2,3-triazinyl. Ikke-begrensede eksempler på 6/5-leddede heteroaryler med kondenserte ringer omfatter benzotiofuranyl, isobenzotiofuranyl, benzisoksazolyl, benzoksazolyl, purinyl og antranilyl. Ikke-begrensede eksempler på 6/6-leddede heteroaryler med kondenserte ringer omfatter kinolinyl; isokinolinyl og benzoksazinyl (medregnet cinnolinyl og kinazolinyl).

[0079] Begrepet "heteroaralkyl" eller "heteroarylalkyl" viser til et alkylresiduum bundet til en heteroarylring. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, pyridinylmetyl, pyrimidinyletyl og lignende.

[0080] Begrepet "heterocykloalkyl" viser til en ikke-aromatisk 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-leddet ring eller et kondensert bi- eller tri-cyklisk system, hvor (i) hver ring inneholder mellom ett og tre heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, (ii) hver 5-leddede ring har 0 til 1 dobbeltbindinger og hver 6-leddede ring har 0 til 2 dobbeltbindinger, (iii) nitrogen- og svovel-heteroatomene valgfritt kan være oksidert, (iv) nitrogen-heteroatomet valgfritt kan være kvaternisert, og (v) hvilken som helst av de ovennevnte ringer kan være kondensert med en benzenring. Representative heterocykloalkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, [1,3]dioksolan, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oksazolidinyl, isoksazolidinyl, morfolinyl, tiazolidinyl, isotiazolidinyl og tetrahydrofuryl og lignende.

[0081] Begrepene "heterocyklisk" eller "heterocyklo" eller "heterocyklyl" viser til et mettet (f.eks. "heterocykloalkyl"), delvis umettet (f.eks. "heterocykloalkenyl" eller "heterocykloalkynyl") eller fullstendig umettet (f.eks. "heteroaryl") ringsystem som typisk inneholder fra 3 til 18 ringatomer, hvor minst én av ringatomene er et heteroatom (dvs. nitrogen, oksygen eller svovel), hvor de øvrige ringatomer er uavhengig valgt fra gruppen omfattende karbon, nitrogen, oksygen og svovel. En heterocyklylgruppe kan være bundet til hovedmolekylenheten via hvilket som helst substituerbare karbon- eller nitrogenatom i gruppen, forutsatt at det dannes et stabilt molekyl. Et heterocyklyl kan, uten begrensning, være en enkelt ring, som typisk inneholder fra 3 til 14 ringatomer, fra 3 til 8 ringatomer, fra 3 til 6 ringatomer eller fra 5 til 6 ringatomer. Ikke-begrensede eksempler på enkeltring-heterocyklyler omfatter furanyl, dihydrofuranyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, ditiolyl, oksatiolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, tiazolinyl, isotiazolinyl, tiazolidinyl, isotiazolidinyl, tiodiazolyl, oksatiazolyl, oksadiazolyl, pyranyl, dihydropyranyl, pyridinyl, piperidinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, triazinyl, isoksazinyl, oksazolidinyl, isoksazolidinyl, oksatiazinyl, oksadiazinyl, morfolinyl, azepinyl, oksepinyl, tiepinyl eller diazepinyl. Et heterocyklyl kan, uten begrensning, også omfatte to eller flere ringer som er kondensert sammen, så som for eksempel naftyridinyl, tiazolpyrimidinyl, tienopyrimidinyl, pyrimidopyrimidinyl eller pyridopyrimidinyl. Et heterocyklyl kan omfatte ett eller flere svovelatomer som ringelementer; og i noen tilfeller er svovelatomet eller svovelatomene oksidert til SO eller SO₂. Nitrogen-heteroatomet eller

heteroatomene i et heterocyklyl kan valgfritt være kvaternisert, og kan valgfritt være oksidert til N-oksid. I tillegg kan nitrogen-heteroatomet eller heteroatomene valgfritt være N-beskyttet.

- [0082]** Begrepene "valgfritt substituert", "valgfritt substituert alkyl," "valgfritt substituert "valgfritt substituert alkenyl", "valgfritt substituert alkynyl", "valgfritt substituert karbocyklus", "valgfritt substituert aryl", "valgfritt substituert heteroaryl", "valgfritt substituert heterocyklus" og hvilken som helst andre valgfritt substituerte gruppe viser, slik begrepene anvendes heri, til grupper som er substituert eller usubstituert ved uavhengig erstatning av ett, to eller tre eller flere av deres hydrogenatomer med substituent
- omfattende, men ikke begrenset til:
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, beskyttet hydrokso, alkokso, okso, tiookso,
 - NO₂, -CN, CF₃, N₃,
 - NH₂, beskyttet amino, -NH-alkyl, -NH-alkenyl, -NH-alkynyl, -NH-cykloalkyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heterocyklus, -dialkylamino, -diarylamino, -diheteroarylamino,
 - O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-cykloalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heterocyklus,
 - C(O)-alkyl, -C(O)-alkenyl, -C(O)-alkynyl, -C(O)-cykloalkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-heteroaryl, -C(O)-heterocykloalkyl,
 - CONH₂, -CONH-alkyl, -CONH-alkenyl, -CONH-alkynyl, -CONH-cykloalkyl, -CONH-aryl, -CONH-heteroaryl, -CONH-heterocykloalkyl,
 - OCO₂-alkyl, -OCO₂-alkenyl, -OCO₂-alkynyl, -OCO₂-cykloalkyl, -OCO₂-aryl, -OCO₂-heteroaryl, -OCO₂-heterocykloalkyl, -OCONH₂, -OCONH-alkyl, -OCONH-alkenyl, -OCONH-alkynyl, -OCONH-cykloalkyl, -OCONH-aryl, -OCONH-heteroaryl, -OCONH-heterocykloalkyl,
 - NHC(O)-alkyl, -NHC(O)-alkenyl, -NHC(O)-alkynyl, -NHC(O)-cykloalkyl, -NHC(O)-aryl, -NHC(O)-heteroaryl, -NHC(O)-heterocykloalkyl, -NHCO₂-alkyl, -NHCO₂-alkenyl, -NHCO₂-alkynyl, -NHCO₂-cykloalkyl, -NHCO₂-aryl, -NHCO₂-heteroaryl, -NHCO₂-heterocykloalkyl, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alkyl, -NHC(O)NH-alkenyl, -NHC(O)NH-alkynyl, -NHC(O)NH-cykloalkyl, -NHC(O)NH-aryl, -NHC(O)NH-heteroaryl, -NHC(O)NH-heterocykloalkyl, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alkyl, -NHC(S)NH-alkenyl, -NHC(S)NH-alkynyl, -NHC(S)NH-cykloalkyl, -NHC(S)NH-aryl, -NHC(S)NH-heteroaryl, -NHC(S)NH-heterocykloalkyl, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alkyl, -NHC(NH)NH-alkenyl, -NHC(NH)NH-alkynyl, -NHC(NH)NH-cykloalkyl, -NHC(NH)NH-aryl, -NHC(NH)NH-heteroaryl, -NHC(NH)NH-heterocykloalkyl, -NHC(NH)-alkyl, -NHC(NH)-alkenyl, -NHC(NH)-alkynyl, -NHC(NH)-cykloalkyl, -NHC(NH)-aryl, -NHC(NH)-heteroaryl, -NHC(NH)-heterocykloalkyl,
 - C(NH)NH-alkyl, -C(NH)NH-alkenyl, -C(NH)NH-alkynyl, -C(NH)NH-cykloalkyl, -C(NH)NH-aryl, -C(NH)NH-heteroaryl, -C(NH)NH-heterocykloalkyl,
 - S(O)-alkyl, -S(O)-alkenyl, -S(O)-alkynyl, -S(O)-cykloalkyl, -S(O)-aryl, -S(O)-heteroaryl, -S(O)-heterocykloalkyl-SO₂NH₂, -SO₂NH-alkyl, -SO₂NH-alkenyl, -SO₂NH-alkynyl, -SO₂NH-cykloalkyl, -SO₂NH-aryl, -SO₂NH-heteroaryl, -SO₂NH-heterocykloalkyl,
 - NHSO₂-alkyl, -NHSO₂-alkenyl, -NHSO₂-alkynyl, -NHSO₂-cykloalkyl, -NHSO₂-aryl, -NHSO₂-heteroaryl, -NHSO₂-heterocykloalkyl,
 - CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -alkyl, -alkenyl, -alkynyl, -aryl, -arylalkyl, -heteroaryl, -heteroarylalkyl, -heterocykloalkyl, -cykloalkyl, -karbocyklus, -heterocyklus,
 - polyalkoksyalkyl, polyalkokso, -metoksymetokso, -metoksyetokso, -SH, -S-alkyl, -S-

alkenyl, -S-alkynyl, -S-cykloalkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heterocykloalkyl eller metyltiometyl.

[0083] Det er underforstått at arylene, heteroarylene, karbocyklusene, heterocyklusene, alkylene og lignende kan være ytterligere substituert.

5 **[0084]** Begrepene "halo" og "halogen" viser, slik som de brukes heri, til et atom valgt fra fluor, klor, brom og jod.

[0085] Begrepet "individ" viser slik som det brukes heri, til et pattedyr. Et individ viser dermed for eksempel til hunder, katter, hester, kyr, griser, marsvin og lignende. Fortrinnsvis er individet et menneske. Når individet er et menneske, kan individet være
10 enten en pasient eller et friskt menneske.

[0086] Begrepet "hydroksyaktiverende gruppe" viser når det brukes heri, til en labil kjemisk enhet som innen faget er kjent for å aktivere en hydroksygruppe slik at denne vil fjerne seg under syntetiske prosedyrer så som under substitusjons- eller eliminasjonsreaksjoner. Eksempler på hydroksyaktiverende grupper omfatter, men ikke
15 begrenset til, mesylat, tosylat, triflat, p-nitrobenzoat, fosfonat og lignende.

[0087] Begrepet "avspaltningssgruppe" eller "LG" viser når det brukes heri, til hvilken som helst gruppe som spaltes av i løpet av en kjemisk reaksjon som omfatter gruppen, og omfatter, men er ikke begrenset til, for eksempel halogen-, brosylat-, mesylat-, tosylat-, triflat-, p-nitrobenzoat- og fosfonatgrupper.

20 **[0088]** Begrepet "beskyttet hydroksy" viser slik som det brukes heri, til en hydroksygruppe beskyttet med en hydroksybeskyttende gruppe, slik som definert ovenfor, medregnet for eksempel benzoyl-, acetyl-, trimetylsilyl-, trietylsilyl- og metoksymetylgrupper.

[0089] Begrepet "hydroksybeskyttende gruppe" viser slik som det brukes heri, til en
25 labil kjemisk enhet som innen faget er kjent for å beskytte en hydroksygruppe mot uønskede reaksjoner under syntetiske prosedyrer. Etter nevnte syntetiske prosedyre(r), kan den hydroksybeskyttende gruppe som beskrives heri, fjernes selektivt. Hydroksybeskyttende grupper som er kjent innen faget, beskrives generelt i T.H. Greene og P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. utgave, John Wiley & Sons, New York (1999).
30 Eksempler på hydroksybeskyttende grupper omfatter benzyloksykarbonyl, 4-nitrobenzyloksykarbonyl, 4-brombenzyloksykarbonyl, 4-metoksybenzyloksykarbonyl, metoksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, difenylmetoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoksykarbonyl, 2-furfuryloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, acetyl, formyl, kloracetyl, trifluoracetyl, metoksyacetyl, fenoksyacetyl,
35 benzoyl, metyl, t-butyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-trimetylsilyletyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, allyl, benzyl, para-metoksybenzyldifenylmetyl, trifenylmetyl(trityl), tetrahydrofuryl, metoksymetyl, metyltiometyl, benzyloksymetyl, 2,2,2-trikloretoksymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl og lignende. Foretrukne hydroksybeskyttende grupper for foreliggende
40 oppfinnelse er acetyl (Ac eller $-C(O)CH_3$), benzoyl (Bz eller $-C(O)C_6H_5$) og trimetylsilyl (TMS eller $-Si(CH_3)_3$).

[0090] Begrepet "aminobeskyttende gruppe" viser slik som det brukes heri, til en labil kjemisk enhet som innen faget er kjent for å beskytte en aminogruppe mot uønskede reaksjoner under syntetiske prosedyrer. Etter nevnte syntetiske prosedyre(r), kan den
45 aminobeskyttende gruppe som beskrives heri, fjernes selektivt. Aminobeskyttende grupper

som er kjent innen faget, beskrives generelt i T.H. Greene og P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. utgave, John Wiley & Sons, New York (1999). Eksempler på aminobeskyttende grupper omfatter, men er ikke begrenset til, t-butoksykarbonyl, 9-fluorenylmetoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl og lignende.

5 **[0091]** Begrepet "beskyttet amino" viser slik som det brukes heri, til en aminogruppe som er beskyttet med en aminobeskyttende gruppe slik som definert ovenfor.

[0092] Begrepet "alkylamino" viser til en gruppe som har strukturen $-N(R_a R_b)$, hvor R_a og R_b uavhengig er H eller alkyl.

10 **[0093]** Begrepet "acyl" omfatter residuer avledet fra syrer, omfattende, men ikke begrenset til, karboksylsyrer, karbamsyurer, karbonsyurer, sulfonsyurer og fosforsyurer. Eksempler omfatter alifatiske karbonyler, aromatiske karbonyler, alifatiske sulfonyler, aromatiske sulfinyler, alifatiske sulfinyler, aromatiske fosfater og alifatiske fosfater. Eksempler på alifatiske karbonyler omfatter, men er ikke begrenset til, acetyl, propionyl, 2-fluoracetyl, butyryl, 2-hydroksyacetyl og lignende.

15 **[0094]** Anvendt heri viser begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" til salter av forbindelsene som dannes i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, som innen rammen medisinsk skjønn er egnet for anvendelse i berøring med vevene av mennesker og lavere dyr uten overdreven toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende, og er i samsvar med et rimelig fordel/risiko-forhold. Farmasøytisk akseptable salter er velkjent
20 innen faget. For eksempel beskriver S.M. Berge et al. farmasøytisk akseptable salter i detalj i *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Saltene kan fremstilles *in situ* under den endelige isolasjon og rensing av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller atskilt ved å omsette den frie basefunksjon med en egnet organisk syre. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter omfatter, men er ikke begrenset til, ikke-toksiske syreaddisjonssalter eller salter av en
25 aminogruppe dannet med uorganiske syrer så som saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, svovelsyre og perklorisyre, eller med organiske syrer så som eddiksyre, maleinsyre, vinsyre, sitronsyre, ravsyre eller malonsyre, eller ved bruk av andre metoder som brukes innen faget, så som ionbytte. Andre farmasøytisk akseptable salter omfatter, men er ikke begrenset til, adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat,
30 kamferat, kamfersulfonat, citrat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodekylsulfat, etansulfonat, formiat, fumarat, glukohexonat, glycerofosfat, glukonat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat, laktobionat, laktat, laurat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, nitrat, oleat, oksalat, palmitat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, fosfat, pikrat, pivalat,
35 propionat, stearat, suksinat, sulfat, tartrat, tiocyanat, p-toluensulfonat, undekanoat, valerat og lignende. Representative alkali- eller alkalijordmetallsalter omfatter natrium-, litium-, kalium-, kalsium- eller magnesiumsalts og lignende. Ytterligere farmasøytisk akseptable salter omfatter, når passende, ikke-toksiske ammonium-, kvaternære ammonium- og aminkationer dannet ved bruk av motioner så som halogenid, hydroksid, karboksylat, sulfat,
40 fosfat, nitrat, alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer, sulfonat og arylsulfonat.

[0095] Anvendt heri viser begrepet "farmasøytisk akseptabel ester" til estere av forbindelsene som dannes ved bruk av fremgangsmåten ifølge foreliggende beskrivelse, som hydrolyseres *in vivo*, og omfatter slike som nedbrytes lett i menneskets kropp for å etterlate seg hovedforbindelsen eller et salt derav. Egnede estergrupper omfatter for eksempel slike
45 som er avledet fra farmasøytisk akseptable alifatiske karboksylsyurer, spesielt alkan-, alken-,

cykloalkan- og alkandisyre, hvor hver alkyl- eller alkenylenhet med fordel ikke har flere enn 6 karbonatomer. Eksempler på bestemte estere omfatter, men er ikke begrenset til, formiater, acetater, propionater, butyrater, akrylater og etylsuksinater.

[0096] Begrepet "farmasøytisk akseptable prodroger" viser slik som det brukes heri, til prodroger av forbindelsene som dannes ved bruk av fremgangsmåtene ifølge foreliggende beskrivelse, som innen rammen for godt medisinsk skjønn, er egnet for anvendelse i berøring med vevene av mennesker og lavere dyr uten overdreven toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende, som står i samsvar med et rimelig fordel/risiko-forhold og er virksomme for sin tiltenkte anvendelse, samt dobbeltioniske former, hvor dette er mulig, av forbindelsene som beskrives heri. Slik som begrepet brukes heri, betyr "prodroge" en forbindelse som kan omvandles *in vivo* på metabolsk måte (f.eks. ved hydrolyse) for å gi hvilken som helst forbindelse som avbildes med formel I og I'. Forskjellige former for prodroger er kjent innen faget, for eksempel dem som diskuteres i Bundgaard, (utg.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (utg.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (utg.). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, kapittel 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 et seq. (1988); Higuchi og Stella (utg.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); og Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley og Sons, Ltd. (2002).

[0097] Beskrivelsen omfatter også farmasøytiske sammensetninger som inneholder farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser ifølge beskrivelsen, og farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser ifølge beskrivelsen for anvendelse ved behandling av virale infeksjoner ved administrasjon av de farmasøytisk akseptable prodroger. For eksempel kan forbindelser ifølge beskrivelsen som har frie amino-, amido-, hydroksy- eller karboksylgrupper, omvandles til prodroger. Prodroger omfatter forbindelser hvor et aminosyresresiduum, eller en polypeptidkjede med to eller flere (f.eks. to, tre eller fire) aminosyresresiduer er kovalent bundet via en amid- eller esterbinding til en fri amino-, hydroksy- eller karboksylsyregruppe av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Aminosyrene omfatter, men er ikke begrenset til, de 20 naturlig forekommende aminosyrer som vanligvis benevnes med 3-bokstavers symboler, og omfatter også 4-hydroksyprolin, hydroksylisin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, gamma-aminosmørsyre, citrullin, homocystein, homoserin, ornitin og metioninsulfon. Ytterligere typer prodroger er også omfattet. For eksempel kan frie karboksylgrupper derivatiseres som amider eller alkylestere. Frie hydroksygrupper kan derivatiseres ved bruk av grupper omfattende, men ikke begrenset til, hemisuksinater, fosfatestere, dimetylaminoacetater og fosforyloksymetyloksykarbonyler, slik som det sammenfattes i Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1-15. Karbamatprodroger av hydroksy- og aminogrupper er også omfattet, slik som også karbonatprodroger, sulfonatestere og sulfatestere av hydroksygrupper. Derivatisering av hydroksygrupper som (acyloksy)metyl og (acyloksy)-etyletere hvor acylgruppen kan være en alkylester, valgfritt substituert med grupper omfattende, men ikke begrenset til, eter-, amin- og karboksylsyrefunksjonaliteter, eller hvor acylgruppen er en aminosyreester slik som det ble beskrevet ovenfor, er også omfattet. Prodroger av denne type beskrives i J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Frie aminer kan også

derivatiseres som amider, sulfonamider eller fosfonamider. Alle disse prodrogeenheter kan innlemme grupper omfattende, men ikke begrenset til, eter-, amin- og karboksylsyrefunksjonaliteter.

- 5 **[0098]** Kombinasjoner av substituenten og variabler som man ser for seg i sammenheng med foreliggende oppfinnelse og beskrivelse, er kun slike som fører til dannelsen av stabile forbindelser. Begrepet "stabil" viser når det brukes heri, til forbindelser som har en tilstrekkelig høy stabilitet til å tillate fremstilling og som bevarer forbindelsens integritet over et tilstrekkelig langt tidsrom til å være nyttig for formålene som beskrives heri (f.eks. terapeutisk eller profylaktisk administrasjon til et individ).

10 **Farmasøytiske sammensetninger**

- [0099]** De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse formulert sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Anvendt heri betyr begrepet "farmasøytisk akseptabel bærer" et ikke-toksisk, inert fast, halvfast eller flytende fyllstoff, 15 fortynningsmiddel, innkapslingsmateriale eller formuleringshjelpstoff av hvilken som helst type. De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres til mennesker og andre dyr oralt, rektalt, parenteralt, intracisternalt, intravaginalt, intraperitonealt, topisk (slik som via pulvere, salver eller dråper), bukkalt eller som en oral eller nasal spray.

- 20 **[0100]** Flytende doseringsformer for oral administrasjon omfatter farmasøytisk akseptable emulsjoner, mikroemulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer. I tillegg til de aktive forbindelser, kan de flytende doseringsformer inneholde inerte fortynningsmidler som det er vanlig å bruke innen faget, så som for eksempel vann, alkohol eller andre løsemidler, løseliggjørende midler og emulgeringsmidler så som etylalkohol, 25 isopropylalkohol, etylkarbonat, etylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, polysorbat, dimetylformamid, oljer (spesielt bomullsfrø-, jordnøtt-, mais-, kim-, oliven-, lakser- og sesamolje), mono- eller di-glycerider, glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylenglykoler og fettsyreestere av sorbitan, og blandinger derav. Foruten inerte fortynningsmidler, kan de orale sammensetninger også omfatte 30 hjelpstoffer så som fuktemidler, emulgerings- og suspensjonsmidler, antioksidanter, søtstoffer, smaksstoffer og duftstoffer. En flytende doseringsform kan også innkapsles i en gelatinkapsel, hvor en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse kan løses opp i en farmasøytisk akseptabel bærer som for eksempel inneholder ett eller flere løseliggjørende midler (f.eks. polysorbat 80 og mono- og diglycerider) og andre egnede ekspienser (f.eks. 35 en antioksidant så som askorbylpalmitat, eller et søtstoff eller smaksstoff).

- [0101]** Injiserbare preparater, for eksempel sterile injiserbare vandige eller oljeaktige suspensjoner kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved bruk av egnede dispersjons- eller fuktemidler og suspensjonsmidler. Et sterilt injiserbart preparat kan også være en steril injiserbar oppløsning, suspensjon eller emulsjon i et ikke-toksisk, parenteralt akseptabelt 40 fortynningsmiddel eller løsemiddel, for eksempel som en oppløsning i 1,3-butandiol. Av akseptable vehikler og løsemidler som kan brukes, nevnes vann, Ringer's oppløsning, U.S.P. og isotonisk natriumkloridoppløsning. I tillegg brukes konvensjonelt sterile fettoljer konvensjonelt som løsemiddel eller suspensjonsmedium. Med dette formål kan en hvilken

som helst mild fettolje brukes, medregnet syntetiske mono- eller diglycerider. I tillegg brukes fettsyrer så som oleinsyre ved fremstilling av injiserbare preparater.

[0102] For å forlenge virkningen av et legemiddel er det ofte ønskelig å sinke absorpsjonen av legemidlet fra en subkutan eller intramuskulær injeksjon. Dette kan oppnås ved bruk av en flytende suspensjon av krystallinsk eller amorft materiale med dårlig vannløselighet. Absorpsjonsraten for legemidlet avhenger da av dets oppløsningsrate, som i sin tur kan avhenge av krystallstørrelsen og den krystalline form. Alternativt oppnås sinket absorpsjon av en parenteralt administrert legemiddelform ved å løse opp eller suspendere legemidlet i et oljevehikkel. Former med umiddelbar frigivning ligger også innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

[0103] Sammensetninger for rektal eller vaginal administrasjon er fortrinnsvis suppositorier som kan fremstilles ved å blande forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med egnede ikke-irriterende eksipienser eller bærere så som kakaosmør, polyetylenglykol eller en suppositorievoks er fast ved omgivelsestemperaturen men flytende ved kroppstemperaturen og som derfor smelter i rektum eller det vaginale hulrom og frigir den aktive forbindelse.

[0104] Faste sammensetninger av lignende type kan også brukes som fyllstoffer i blåte og hårdgelatinkapsler ved bruk av eksipienser så som laktose eller melkesukker samt polyetylenglykoler med høy molekylvekt og lignende.

[0105] De aktive forbindelser kan også presenteres i mikroinnkapslet form med én eller flere av de ovennevnte eksipienser.

[0106] De faste doseringsformer tabletter, dragéer, kapsler, piller og granuler kan fremstilles med belegg og skall så som enteriske belegg, frigivningsregulerende belegg og andre belegg som er velkjent innen faget farmasøytisk formulering. I slike faste doseringsformer kan den aktive forbindelse blandes med minst ett inert fortynningsmiddel så som sakkarose, laktose eller stivelse. Slike doseringsformer kan, slik som det er normal praksis, også inneholde ytterligere substanser enn inerte fortynningsmidler, f.eks. tableteringssmøremidler og andre tableteringshjelpemidler så som magnesiumstearat og mikrokrySTALLinsk cellulose. I tilfellet av kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformene også omfatte buffermidler.

[0107] Doseringsformer for topisk eller transdermal administrasjon av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter salver, pastaer, kremer, losjoner, geler, pulvere, oppløsninger, sprayer, inhalasjonsstoffer eller plastere. Den aktive komponent blandes under sterile betingelser med en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt nødvendige konserveringsstoffer eller buffere etter behov. Oftalmisk formulering, øredråper, øyesalver, pulvere og oppløsninger anses også å ligge innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

[0108] Salvener, pastaene, kremene og gelene kan i tillegg til en aktiv forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse inneholde eksipienser så som animalske og vegetabiliske fetter, oljer, vokser, parafiner, stivelse, tragant, cellulosederivater, polyetylenglykoler, silikoner, bentonitter, kiselsyre, talkum og sinkoksid eller blandinger derav.

[0109] Pulvere og sprayer kan i tillegg til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholde eksipienser så som laktose, talkum, kiselsyre, aluminiumhydroksid, kalsiumsilikater og polyamidpulver, eller blandinger av disse substanser. Sprayer kan i tillegg inneholde vanlige drivgasser så som klorfluorhydrokarbons.

[0110] Transdermale plastere har den ytterligere fordel at de tilveiebringer en regulert levering av en forbindelse til kroppen. Slike doseringsformer kan fremstilles ved å løse opp eller dispergere forbindelsen i et egnet medium. Absorpsjonsfremmere kan også brukes for å øke strømmen av forbindelsen gjennom huden. Hastigheten kan reguleres ved å enten tilveiebringe en hastighetsregulerende membran, eller ved å dispergere forbindelse i en polymermatriks eller gel.

[0111] I henhold til forbindelsene for anvendelse ved behandling ifølge foreliggende oppfinnelse, behandles eller forebygges virale infeksjoner i et individ, så som et menneske eller et annet dyr, ved å administrere til individet en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav), i en slik mengde og over et slikt tidsrom som er nødvendig for å oppnå det ønskede resultat. Begrepet "terapeutisk virksom mengde" av en forbindelse ifølge oppfinnelsen betyr når det brukes heri en mengde av forbindelsen som er tilstrekkelig til å redusere den virale belastning i et individ og/eller redusere individets HCV-symptomer. Slik som det er velkjent innen det medisinske fag, vil en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse stå i et rimelig fordel/risiko-forhold som er relevant for enhver medisinsk behandling.

Antiviral aktivitet

[0112] En hemmende mengde eller dose av forbindelsene for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse kan variere fra ca. 0,1 mg/Kg til ca. 500 mg/Kg, alternativt fra ca. 1 til ca. 50 mg/Kg. Hemmende mengder eller doser vil også variere avhengig av administrasjonsruten samt muligheten for bruk sammen med andre midler.

[0113] I henhold til foreliggende oppfinnelse, behandles eller forebygges virale infeksjoner i et individ så som et menneske eller lavere pattedyr ved å administrere til individet en mengde som har anti-hepatitt C-virus-virkning eller en hemmende mengde av en forbindelse for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse, i en slik mengde og over et slikt tidsrom som er nødvendig for å oppnå det ønskede resultat. Foreliggende oppfinnelse vedrører også forbindelser eller sammensetninger ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling av biologiske prøver med en hemmende mengde av en forbindelse eller sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse i en slik mengde og over et slikt tidsrom som er nødvendig for å oppnå det ønskede resultat.

[0114] Begrepet "mengde som har anti-hepatitt C-virus-virkning" av en forbindelse for anvendelse ifølge oppfinnelsen betyr når det brukes heri, en tilstrekkelig stor mengde av forbindelsen til å redusere den virale belastning i en biologisk prøve eller i et individ. Slik som det er velkjent innen det medisinske fag, vil en mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som har anti-hepatitt C-virus-virkning stå i et rimelig fordel/risiko-forhold som er relevant for enhver medisinsk behandling.

[0115] Begrepet "hemmende mengde" av en forbindelse for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse betyr en mengde som er tilstrekkelig stor til å redusere den virale belastning med hepatitt C i en biologisk prøve eller et individ. Det er underforstått at når den hemmende mengde av en forbindelse for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse administreres til et individ, vil dette foregå i et rimelig fordel/risiko-forhold som er relevant for enhver medisinsk behandling, i henhold til en leges skjønn. Begrepet "biologisk(e) prøve(r)" betyr som det brukes heri en substans av biologisk opphav som er tiltenkt å

administreres til et individ. Eksempler på biologiske prøver omfatter, men er ikke begrenset til, blod og komponenter derav så som plasma, blodplater, delpopulasjoner av blodceller og lignende; organer så som nyre, lever, hjerte, lunge og lignende; sperma og ova; benmarg og komponenter derav; eller stamceller.

5 **[0116]** En annen utførelse ifølge foreliggende oppfinnelse er dermed en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse ved behandling av en biologisk prøve ved å bringe den biologiske prøve i berøring med en hemmende mengde av forbindelsen eller sammensetningen.

10 **[0117]** Etter at individets tilstand har forbedret seg, kan det om nødvendig administreres en vedlikeholdsdose av en forbindelse, sammensetning eller kombinasjon for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse. Deretter kan doseringen eller administrasjonshyppigheten eller begge deler reduseres som en funksjon av symptomene, til et nivå ved hvilket den forbedrede tilstand vedlikeholdes når symptomene er blitt lindret til det ønskede nivå, bør behandlingen avsluttes. Individet kan imidlertid ha behov for en
15 periodisk behandling i det lange løp etter en eventuell gjenopptreden av sykdomssymptomene.

20 **[0118]** Det vil imidlertid forstås at den samlede daglige dosering av forbindelsene og sammensetningene for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse vil avgjøres av den behandlende lege innen rammen for medisinsk skjønn. Den bestemte hemmende dose for en bestemt pasient vil avhenge av forskjellige faktorer medregnet forstyrrelsen som skal
25 behandles og alvoret av forstyrrelsen; aktiviteten av den bestemte forbindelse som brukes; den bestemte sammensetningen som brukes; pasientens alder, kroppsvekt, generelle helsetilstand, kjønn og kosthold; administrasjonstidspunktet, administrasjonsruten og utsondringshastigheten for den bestemte forbindelse som brukes; behandlingens varighet;
30 legemidler som brukes i kombinasjon med eller samtidig med den bestemte forbindelse som brukes; og lignende faktorer som er velkjent innen det medisinske fag.

35 **[0119]** Den daglige hemmende dose av forbindelsene for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse som administreres til et individ i én enkelt eller flere oppdelte doser, kan for eksempel være i mengder fra 0,01 til 50 mg/kg kroppsvekt eller mer vanlig fra 0,1 til
40 25 mg/kg kroppsvekt. Enkeltdosesammensetninger kan inneholde slike mengder eller deler derav for å sette sammen den daglige dose. I én utførelse omfatter en behandlingskur i henhold til foreliggende oppfinnelse å administrere til en pasient som har behov for slik behandling, fra ca. 10 mg til ca. 1000 mg av forbindelsen(e) for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse per dag i én enkelt eller flere doser. I en annen utførelse omfatter
45 behandlingskuren administrasjon til en pasient som har behov for slik behandling, fra ca. 25 mg til ca. 6000 mg av forbindelsen(e) for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse per dag én enkelt eller flere doser, enten med eller uten en cytokrom P450-monooksygenasehemmer så som ritonavir. Den passende dosen for den koadministrerte cytokrom P450-monooksygenasehemmer (f.eks. ritonavir) kan, uten begrensning, variere fra 10 til 200 mg. Fortrinnsvis administreres forbindelsen(e) for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse, eller en kombinasjon av forbindelsen(e) for anvendelse ifølge oppfinnelsen og ritonavir, én gang daglig eller to ganger daglig for å oppnå den ønskede daglige doseringsmengde. For eksempel når en forbindelse for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse brukes uten ritonavir, kan den administreres til pasienten to ganger daglig med en samlet daglig dose på
50 4000, 4200, 4400, 4600, 4800 eller 5000 mg. I et annet eksempel, når en forbindelse for

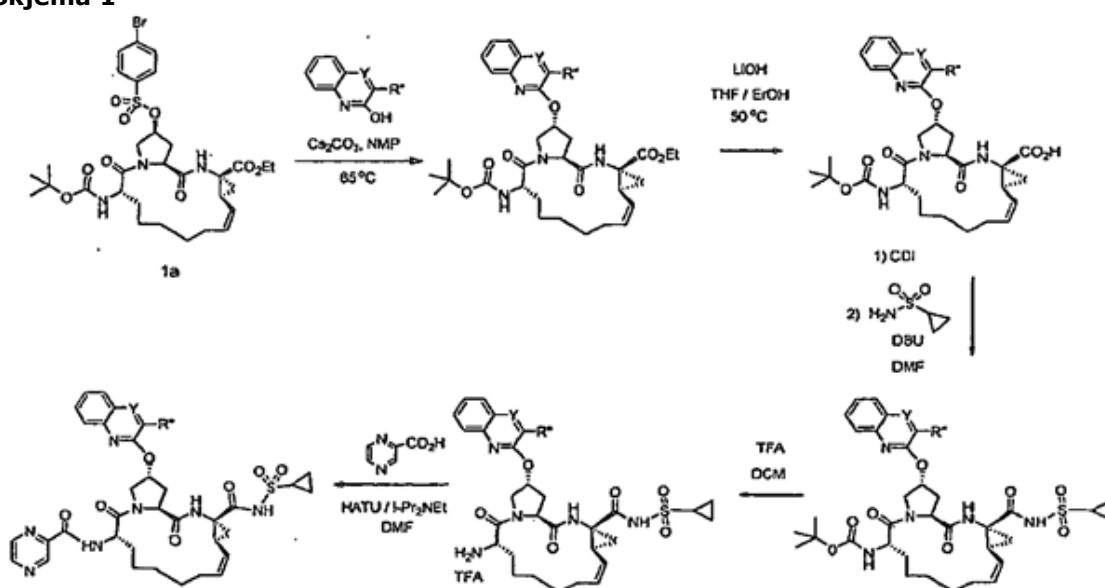
anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse brukes i kombinasjon med ritonavir, kan den administreres til en pasient én eller to ganger daglig med en samlet dose på 200, 400, 600 eller 800 mg, hvor ritonavirmengden kan være 25, 50 eller 100 mg per administrasjon.

Syntetiske metoder

5 **[0120]** Forbindelsene og fremgangsmåtene som beskrives heri vil bedre kunne forstås i sammenheng med de følgende synteseskjemaene som illustrerer metodene ved hvilke forbindelsene som beskrives heri kan fremstilles.

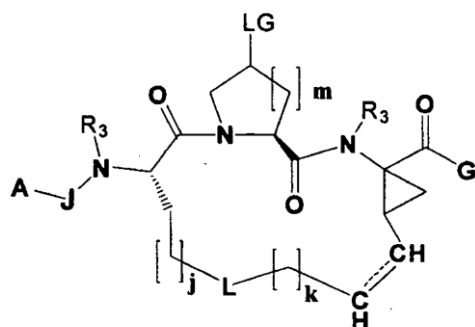
[0121] Definisjoner av variabler i strukturene på skjemaene heri samsvarer med definisjonene av de tilsvarende posisjoner i formlene som beskrives heri.

10 **Skjema 1**



15 **[0122]** Skjema 1 beskriver syntese av forskjellige forbindelser ifølge oppfinnelsen. Utgangsmaterialet avspaltningssgrupper ble erstattet ved omsetning med en nukleofil for å gi en nukleofilsubstituert makrocyklus. Basisk hydrolyse av esteren til syren ble fulgt av kobling av et sulfonamidderivat. Det beskyttede nitrogen ble deretter avbeskyttet og substituert med en annen gruppe.

[0123] I ett trekk tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel I, omfattende trinnet å omsette en forbindelse med formel II:



(II);

hvor

J er fraværende, valgfritt substituert alkylen, valgfritt substituert alkenylen, valgfritt substituert alkynylen, -C(O)-, -O-C(O)-, -N(R₃)-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)-, -S(O₂)- eller -N(R₃)-;

5 A er valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert arylalkyl, valgfritt substituert alkoksy, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert heterocyklus eller valgfritt substituert karbocyklus;

10 G er -E-R₅;

hvor E er fraværende; valgfritt substituert alkylen, valgfritt substituert alkenylen, valgfritt substituert alkynylen, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; eller -O-, -S-, -N(R₃)-, -N(R₃)S(O_p)-, -N(R₃)C(O)-, -N(R₃)C(O)-S(O_p)-, -OS(O_p)-, -C(O)S(O_p)- eller -C(O)N(R₃)S(O_p)-;

15 p er 0, 1 eller 2;

R₅ er H; valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl, eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert karbocyklus, valgfritt substituert heterocyklus, valgfritt substituert aryl eller valgfritt substituert heteroaryl;

20 hver R₃ og R₄ er uavhengig valgt ved hver forekomst fra de følgende: valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert heterocyklus; valgfritt substituert karbocyklus; og hydrogen;

25 L er fraværende eller er valgt fra valgfritt substituert alkylen, valgfritt substituert alkenylen eller valgfritt substituert alkynylen, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N;

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

k = 0, 1, 2 eller 3;

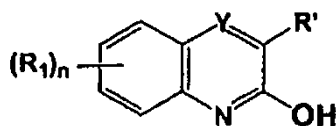
30 m = 0, 1 eller 2;

n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og

 viser til en karbon-karbon-enkelt- eller dobbeltbinding; og

LG er en avspaltningssgruppe;

med en forbindelse med formel III:



(III);

35

hvor:

hver R₁ er uavhengig valgt fra

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

(ii) valgfritt substituert aryl;

(iii) valgfritt substituert heteroaryl;

5 (iv) valgfritt substituert heterocyklus;

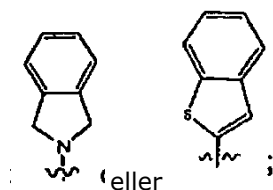
(v) valgfritt substituert karbocyklus og

(vi) valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N;

10 R_3 og R_4 er hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra de følgende: valgfritt substituert alkyl, valgfritt substituert alkenyl eller valgfritt substituert alkynyl, som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert heterocyklus; valgfritt substituert karbocyklus; og hydrogen;

Y er N eller $\text{C}(\text{R}'')$;

15 hvor hvis Y er N, da er R' valgfritt substituert heterocyklus, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert aryl eller valgfritt substituert karbocyklus, og omfatter to eller flere kondenserte ringer, og hvor R' ikke er



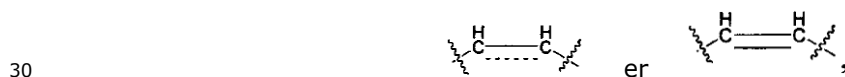
20 videre forutsatt at forbindelsen ikke er tert-butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropana[e]pyrrolo[1,2-a]-[1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat;

hvor hvis Y er $-\text{C}(\text{R}'')$ -, da danner R' og R'' tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, en aryl- eller heteroarylring, hvor hver slike ring valgfritt er substituert;

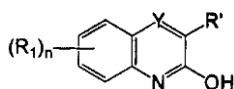
25 hvor A, R_1 , R' og/eller R'' kan være tatt sammen for å danne en ring;

for å derved danne en forbindelse med formel I eller I'.

[0124] En forbindelse med formel I kan også fremstilles i henhold til fremgangsmåten som avbildes på skjema 2, hvor A, J, L, G, Y, R' , R_1 , R_3 , n, m, j, og k har de ovennevnte betydninger, og

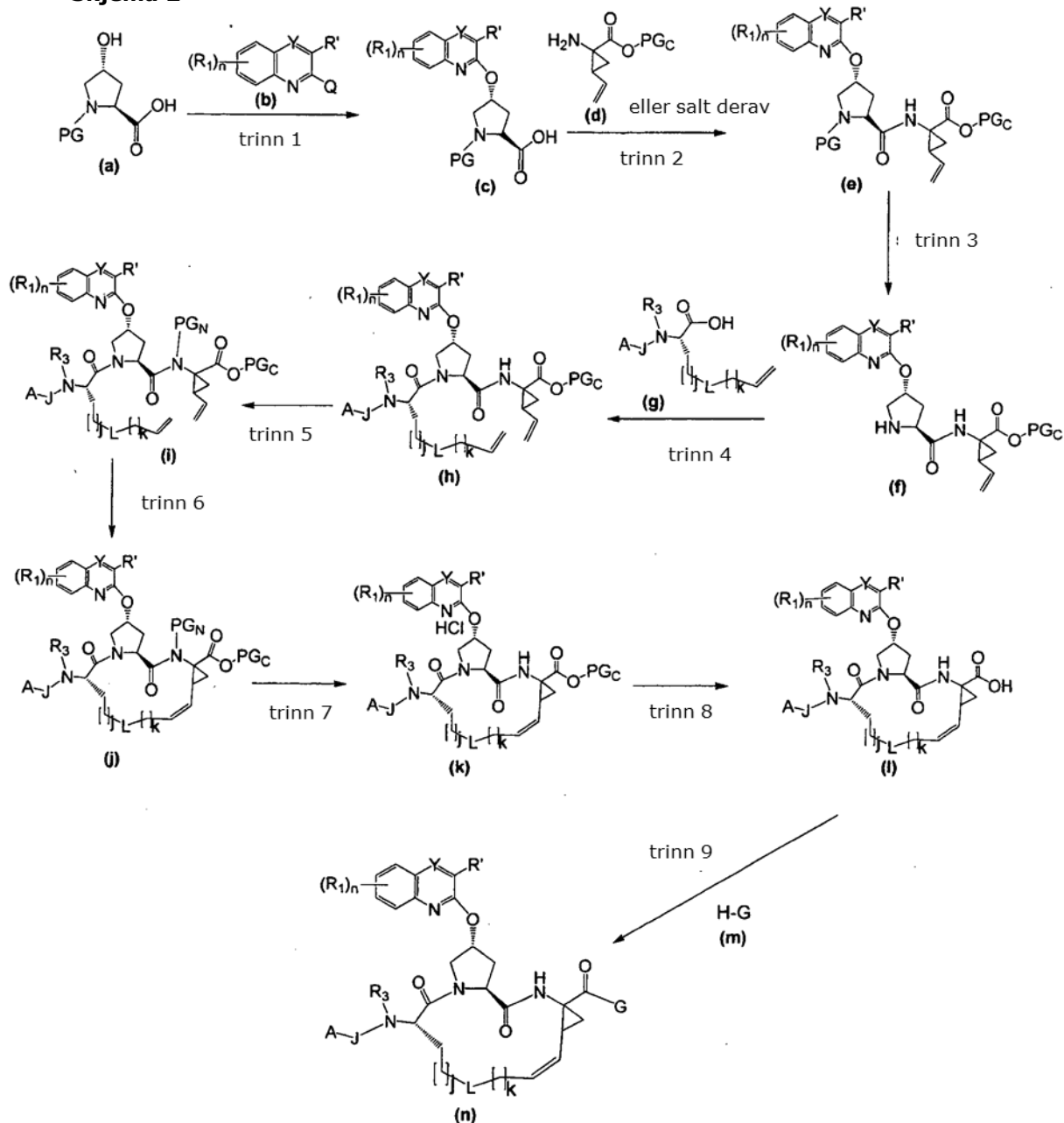


og hvor Q er halogen eller en avspaltningssgruppe, hver av PG og PG_N uavhengig er en aminobeskyttende gruppe og PG_C er en karboksylsyrebeskyttende gruppe. Forbindelse (b) kan fremstilles ved å omsette



med et halogeneringsmiddel så som POCl_3 . Ikke-begrensede eksempler på aminobeskyttende grupper omfatter C_1 - C_6 -alkoksykarbonyl (f.eks. tert-butoksykarbonyl eller Boc), karboksybenzyl, p-metoksybenzylkarbonyl, 9-fluorenylmetyloksykarbonyl, benzyl, p-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, p-metoksyfenyl, benzoyl eller tosyl eller andre egnede sulfonamider. Ikke-begrensede eksempler på karboksylsyrebeskyttende grupper omfatter C_1 - C_6 -alkyl (f.eks. tert-butyl, metyl eller etyl), benzyl eller silyl, som alle beskytter karboksylsyreenheter i form av estere.

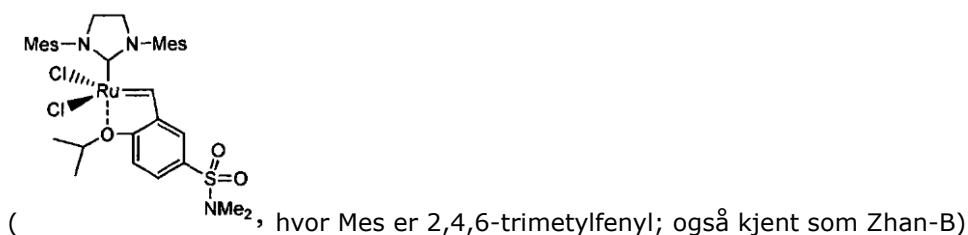
Skjema 2



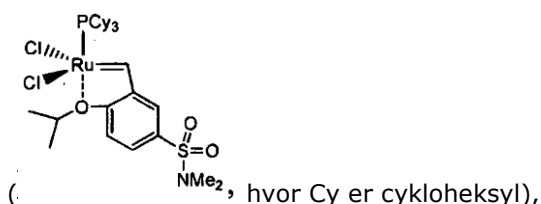
[0125] I trinn 1 reagerer forbindelse (a) med forbindelse (b) for å danne forbindelse (c), hvor omsetningen som et ikke-begrenset eksempel kan utføres i nærvær av natrium-tert-butoksid eller kalium-tert-butoksid. Fortrinnsvis utføres omsetningen i fravær av

lantaniumklorid. Også fortrinnsvis er utbyttet av denne reaksjon minst 50%. Mer foretrukket er utbyttet av reaksjonen minst 60%, 70% eller 80%. Sterkt foretrukket er utbyttet av reaksjonen minst 90% eller 95%. En foretrukket PG er C₁-C₆-alkoksykarbonyl, så som tert-butoksykarbonyl eller Boc.

- 5 **[0126]** Forbindelse (**c**) kan deretter omsettes med forbindelse (**d**) eller et salt derav så som TsOH-salt, for å danne forbindelse (**e**) (trinn 2), fulgt av avbeskyttelse av aminogruppen for å danne forbindelse (**f**) eller et salt derav (f.eks. HCl-salt) (trinn 3). Foretrukne PG_C omfatter, men er ikke begrenset til, C₁-C₆-alkyl så som etyl. Forbindelse (**f**) kan deretter omsettes med forbindelse (**g**) for å danne forbindelse (**h**) (trinn 4), som
 10 deretter aminobeskyttes for å danne forbindelse (**i**) (trinn 5) og deretter underkastes ringlukkende metatase for å danne forbindelse (**j**) (trinn 6). Foretrukne PG_N omfatter, men er ikke begrenset til, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, så som tert-butoksykarbonyl eller Boc. Generelle fremgangsmåter for ringlukkende metatase (RCM) er velkjent innen faget. Foretrukne fremgangsmåter omfatter anvendelse av overgangsmetallkatalysatorer så som
 15 dem som beskrives i U.S.-patent nr. 6,921,753 og U.S.-patentsøknaden med publikasjonsnr. 20070043180. Ikke-begrensede eksempler på egnede katalysatorer omfatter Zhan-katalysator 1B



og Zhan-katalysator 1C



- 20 som begge er tilgjengelige i handelen fra Zannan Pharma, Ltd. (Shanghai, China). Avbeskyttelse av aminoenheden i forbindelse (**j**) fører til forbindelse (**k**) (eller dens frie base) (trinn 7). I visse tilfeller kan forbindelse (**h**) direkte gjennomgå den ringlukkende metatesereaksjon for å danne forbindelse (**k**) (eller dens frie base), uten aminobeskyttelses- og avbeskyttelsestrinnene.
 25 **[0127]** Karboksylsyreenheten i forbindelse (**k**) kan deretter avbeskyttes for å danne forbindelse (**l**) (trinn 8), som reagerer med forbindelse (**m**) for å danne forbindelse (**n**) (trinn 9). G i forbindelse (**m**) defineres som -E-R₅, hvor E og R₅ har de ovennevnte betydninger.

- 30 **[0128]** En forbindelse med formel I' som beskrives heri, kan fremstilles på lignende måte i henhold til Skjema 2.

[0129] Forbindelsene som beskrives heri inneholder ett eller flere asymmetriske sentre og fører dermed til enantiomerer, diastereomerer og andre stereoisomere former som kan defineres, med henvisning til den absolutte stereokjemi, som (R)- eller (S)-, eller som

(D)- eller (L)- for aminosyrer. Foreliggende oppfinnelse og beskrivelse skal omfatte alle slike mulige isomerer, samt deres racemiske og optisk rene former. Optiske isomerer kan fremstilles fra deres respektive optisk aktive forløpere ved bruk av prosedyrene som ble beskrevet ovenfor, eller ved å dele opp de racemiske blandinger. Oppdelingen kan utføres i nærvær av et oppdelingsmiddel, ved kromatografi eller ved gjentatt krystallisasjon, eller ved bruk av en kombinasjon av disse teknikker som er kjent for fagpersonen. Nærmere detaljer vedrørende oppdeling finnes i Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Når forbindelsene som beskrives heri inneholder olefin-dobbelbindinger eller andre sentre for geometrisk asymmetri, og hvis intet annet er nevnt, ser man for seg at forbindelsene omfatter både E- og Z-geometriske isomerer. Likeledes ser man for seg at alle tautomere former også er omfattet. Konfigurasjonen av enhver karbon-karbon-dobbelbinding som forekommer heri, velges kun for enkelthetens skyld, og er ikke ment å skulle vise til noen bestemt konfigurasjon med mindre dette oppgis i teksten; dermed kan en karbon-karbon-dobbelbinding som avbildes tilfeldig heri som *trans*, være *cis*, *trans* eller en blanding av de to i hvilket som helst forhold.

[0130] De syntetiserte forbindelser kan separeres fra en reaksjonsblanding og renses ytterligere ved bruk av en metode så som kolonnekromatografi, høytrykks væsekromatografi eller rekrySTALLISASJON. Slik som en fagperson vil innse, vil ytterligere metoder for å syntetisere forbindelsene med formlene heri være åpenbare for personer med vanlige kunnskaper innen faget. I tillegg kan de forskjellige syntesetrinn utføres i en alternativ sekvens eller rekkefølge for å gi de ønskede forbindelser. I tillegg oppgis løsemidlene, temperaturene, reaksjonsvarighetene osv. som angis her, kun med illustrasjonshensikt, og en person med vanlige kunnskaper innen faget vil innse at variasjon av reaksjonsbetingelsene kan danne de ønskede broforsynte makrocykliske produkter som beskrives heri. Syntetiske kjemiske omvandlinger og metoder med beskyttende grupper (beskyttelse og avbeskyttelse) som er nyttig ved syntetisering av forbindelsene som beskrives heri, er kjent innen faget og omfatter for eksempel dem som beskrives i R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene og P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. utg., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser og M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); og L. Paquette, utg., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), og senere utgaver derav.

[0131] Forbindelsene som beskrives heri kan modifiseres ved å henge på forskjellige funksjonaliteter ved bruk av hvilke som helst syntetiske metoder som beskrives heri, for å forbedre utvalgte biologiske egenskaper. Slike modifikasjoner er kjent innen faget og omfatter også slike som øker den biologiske penetrasjon inn i et gitt biologisk system (f.eks. blod, lymfesystem, sentralt nervesystem), forbedrer den orale tilgjengelighet, øker løseligheten for å muliggjøre administrasjon ved injeksjon, endrer metabolismen og endrer utsondringshastigheten.

[0132] En oppføring av en liste av kjemiske grupper i hvilken som helst definisjon av en variabel heri omfatter definisjoner av denne variabel som hvilken som helst enkeltgruppe eller kombinasjon av oppførte grupper. Oppføring av en utførelse for en variabel heri omfatter utførelsen som enkelt utførelse eller i kombinasjon med andre utførelser eller partier derav.

Eksempler

[0133] Forbindelsene og fremgangsmåtene som beskrives heri vil kunne forstås bedre i sammenheng med de følgende eksempler, som kun er tenkt som illustrasjon. De følgende eksempler kan fremstilles i henhold til enten Skjema 1 eller Skjema 2 som ble beskrevet ovenfor. Forskjellige endringer og modifikasjoner av de beskrevne utførelser vil være åpenbare for fagpersonen, og slike endringer og modifikasjoner som uten begrensning vedrører den kjemiske struktur, substituentene, derivatene, formuleringene og/eller metodene som beskrives heri.

[0134] Idet følgende er kun eksemplene 24-30, 32-41, 49-51, 53 og 56 en del av oppfinnelsen. Andre eksempler en de ovennevnte er ikke noen del av oppfinnelsen, og bringes i sammenligningsøyemed.

Eksempel 1. tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat

Eksempel 1a. (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-2-(4-bromfenylsulfonyloksy)-6-(tert-butoksykarbonylamino)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat

[0135] En oppløsning av (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etyl-6-(tert-butoksykarbonylamino)-2-hydroksy-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat og DABCO i toluen ble omrørt ved romtemperatur (rt). Til denne oppløsning tilsatte man en oppløsning av 4-brombenzen-1-sulfonylklorid i toluen. Etter fullført tilsetning, inaktiverte man reaksjonsblandingen med 10% vandig natriumkarbonat, og blandingen ble omrørt i 15 min. Tetrahydrofuran ble tilsatt, og blandingen ble vasket med 0,5 M HCl, vann og deretter mettet vandig natriumklorid. Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet under redusert trykk og tørket for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 1b.

[0136] (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-Etyl-6-(tert-butoksykarbonylamino)-2-(3-klorkinoksalin-2-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat (1b)

[0137] Til en oppløsning av forbindelse 1a (15,0 g, 21,0 mmol) i NMP (55 ml) tilsatte man 3-klorkinoksalin-2-ol (4,56 g, 25,3 mmol) fulgt av Cs₂CO₃ (17,1 g, 52,6 mmol). Den dannede blanding ble varmet opp til 70°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter fordelt mellom etylacetat (300 ml) og 1 N HCl (100 ml). Det organiske sjikt ble separert, vasket med saltvann (100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk for å gi det ubehandlede produkt som et fast stoff. Det faste stoff ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel (EtOAc/heksan-

gradient) for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (6,2 g, 45% utbytte); MS(ESI): m/z = 656,3 [M+H]

Eksempel 1c.

[0138] (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-Etyl-6-(tert-butoksykarbonylamino)-5,16-diokso-2-(3-fenylkinoksalin-2-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat (1c)

[0139] Til en mikrobølgebeholder tilsatte man produktet fra 1b (700 mg, 1,07 mmol), 2-(tributylstannyl)benzo[d]tiazol (905 mg, 2,13 mmol), palladiumtetrakis(trifenylfosfin) (113 mg, 11 mmol) og dioksan (5 ml). Beholderen ble tømt for luft og nitrogen ble innført, hvilket ble gjentatt to ganger. Blandingen ble omsatt i en mikrobølgeraktor ved 110°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeCN og vasket 3 ganger med heksan. MeCN-sjiktet ble inndampet og rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (CHCl₃/EtOAc-gradient) for å gi tittelforbindelsen (692 mg, 86% utbytte). MS(ESI): m/z = 755,2 [M+H].

Eksempel 1d.

[0140] (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-6-(tert-butoksykarbonylamino)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylsyre (1d)

[0141] Til en oppløsning av produktet fra eksempel 1c (692 mg, 0,95 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) / etanol (2,5 ml) / vann (2,5 ml) tilsatte man litiumhydroksidmonohydrat (154 mg, 3,7 mmol). Den dannede blanding ble varmet opp til 50°C i én time og avkjølt til romtemperatur. De organiske løsemidler ble hovedsakelig fjernet under redusert trykk, EtOAc (100 ml) ble tilsatt, og det hele ble deretter vasket med 1 N HCl (30 ml). Det organiske sjikt ble separert, vasket med saltvann (20 ml), tørket over vannfritt MgSO₄ og inndampet under redusert trykk for å gi 666 mg av produkt 1d.

Eksempel 1f.

[0142] Til en oppløsning av produktet fra eksempel 1d (666 mg, 0,92 mmol) i 1,2-dikloretan (9 ml) tilsatte man 1,1'-karbonyldiimidazol (246 mg, 1,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 40°C i 2 timer. Til den ovennevnte oppløsning tilsatte man deretter cyklopropansulfonamid (184 mg, 1,52 mmol) fulgt av DBU (0,23 ml, 1,52 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 40°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (100 ml) og vasket med 1 N HCl (20 ml) og deretter med mettet natriumklorid (20 ml). Det organiske sjikt ble separert, tørket over vannfritt MgSO₄, filtrert og inndampet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (CHCl₃/EtOAc-gradient) for å gi tittelforbindelsen (322 mg, 38% utbytte). MS (ESI): m/z = 830,0 [M+H].

Eksempel 2. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(isonikotinamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

5 Eksempel 2a.

[0143] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-Amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0144] Til en suspensjon av produktet fra eksempel 1 (320 mg, 0,39 mmol) i EtOAc
 10 (3 mL) tilsatte man en 4 M oppløsning av HCl i dioksan (1,9 mL, 7,7 mmol).
 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 h. Løsemidlet ble inndampet under
 redusert trykk og det dannede faste stoff ble tørket under vakuum for å gi
 (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-
 (cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-
 15 heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid,
 saltsyre (295 mg, kvant. utbytte).

Eksempel 2b.

[0145] Til en oppløsning av eksempel 2a (28 mg, 0,037 mmol) i diklormetan (0,5 mL)
 tilsatte man isonikotinsyre (5,0 mg, 0,040 mmol), HATU (16,7 mg, 0,044 mmol) og
 20 diisopropyletylamin (0,021 mL, 0,12 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2
 timer og inndampet. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under
 eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 835,0$ [M+H].

Eksempel 3. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(2-fluorbenzamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0146] Eksempel 3 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for
 preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med 2-fluorbenzosyre. Rensing
 av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med
 30 acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 851,9$ [M+H].

Eksempel 4. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,14,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

[0147] Eksempel 4 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for
 preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med 5-metylisoksazol-3-
 karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under
 eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 838,9$ [M+H].

Eksempel 5. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

5 **[0148]** Eksempel 5 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med 5-metylpyrazin-2-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 849,9$ [M+H].

10 **Eksempel 6. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)isoksazol-5-karboksamid**

15 **[0149]** Eksempel 6 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med isoksazol-5-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 824,9$ [M+H].

20 **Eksempel 7. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)tiazol-4-karboksamid**

25 **[0150]** Eksempel 7 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med tiazol-4-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 840,9$ [M+H].

30 **Eksempel 8. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

35 **[0151]** Eksempel 8 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med 1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 838,0$ [M+H].

40 **Eksempel 9. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-6-(pyrimidin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

45 **[0152]** Eksempel 9 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med pyrimidin-4-karboksylysyre.

50 **[0153]** Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 835,9$ [M+H].

Eksempel 10. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0154] Eksempel 10 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 852,0 [M+H]$.

Eksempel 11. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzolditiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(3-fluorbenzamid)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0155] Eksempel 11 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 2, idet man erstattet isonikotinsyre med 3-fluorbenzoylchlorid. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 838,0 [M+H]$.

Eksempel 12. tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzofuran-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

[0156] Eksempel 12a. tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-hydroksy-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl-karbamat

[0157] Til en oppløsning av tert-butyl (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(9H-fluoren-9-ylidenaminooksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat (20,0 g, 26,8 mmol) i eddiksyre (80 ml) under omrøring ved 40°C tilsatte man sinkstøv (10,52 g, 166 mmol). Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt ved 40°C i 1 time. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, fortynnet med toluen og filtrert gjennom celitt. Modervæsken ble vasket med vann, 1 N HCl og mettet vandig natriumklorid, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble deretter inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen 12a (14,8 g, 97% utbytte).

[0158] Eksempel 12b. tert-Butyl(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-klorkinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat.

[0159] En oppløsning av forbindelse 12a (10,0 g, 17,6 mmol), cesiumkarbonat (17,2, 52,8 mmol) og 2,3-diklorkinoksalin (3,50 g, 17,6 mmol) i dimetylformamid (175 ml) ble

varmet opp til 70°C i 18 timer. En ytterligere porsjon 2,3-diklorkinoksalin (0,70 g, 3,5 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 70°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter fordelt mellom etylacetat (300 ml) og 1 N HCl (100 ml). Det organiske sjikt ble separert, vasket med saltvann (100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk for å gi det ubehandlede produkt som et fast stoff. Det faste stoff ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (EtOAc/heksan-gradient) for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (4,7 g, 37% utbytte); MS(ESI): m/z = 731,1 [M+H].

Eksempel 12c.

[0160] Til en mikrobølgebeholder tilsatte man produktet fra 12b (0,40 g 0,547 mmol), benzofuran-2-yltributylstannan (0,245 g, 0,602 mmol), tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) (50 mg, 0,055 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-2,4,8-trioksa-6-fenyl-6-fosfaadamantan (32 mg, 0,11 mmol), natriumbikarbonat (46 mg, 0,547 mmol) og dioksan (3 mL). Beholderen ble tømt for luft og nitrogen ble innført. Blandingen ble omsatt i en mikrobølgeraktor ved 110°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med 1 N HCl fulgt av mettet vandig natriumklorid, og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under redusert trykk. Residuet ble løst opp i acetonitril og vasket med heksan (fem ganger) og deretter inndampet under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (CHCl₃/EtOAc-gradient) for å gi tittelforbindelsen (386 mg, 87% utbytte). MS(ESI): m/z = 813,0 [M+H].

Eksempel 13. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

Eksempel 13a.

[0161] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-amino-2-(3-(benzofuran-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamidhydroklorid

[0162] Produktet fra eksempel 12 (0,386 g, 0,475 mmol) ble løst opp i en blanding av etylacetat (2,4 mL) og 4 N HCl i dioksan (2,4 mL) og omrørt ved romtemperatur i én time. Blandingen ble deretter inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (0,338 mg, 100% utbytte).

Eksempel 13b.

[0163] En blanding av produktet fra eksempel 13a (30 mg, 0,040 mmol), 5-metylisoksazol-3-karboksylsyre (5,1 mg, 0,040 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (15,6 mg, 0,12 mmol) og HATU (18,3 mg, 0,048 mmol) i diklormetan (0,5 mL) ble omrørt ved romtemperatur i én time og deretter inndampet. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen (14 mg, 42% utbytte). MS (ESI): m/z = 822,0[M+H].

Eksempel 14. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

5 **[0164]** Eksempel 14 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 13, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre med 5-metylpyrazin-2-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 833,0$ [M+H].

10 **Eksempel 15. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

15 **[0165]** Eksempel 15 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 13, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre med 1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 821,1$ [M+H].

20 **Eksempel 16. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

25 **[0166]** Eksempel 16 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 13, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre med 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 835,0$ [M+H].

30 **Eksempel 17. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzofuran-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-6-(pyrimidin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

35 **[0167]** Eksempel 17 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 13, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre med pyrimidin-4-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 818,9$ [M+H].

Eksempel 18. tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

5 **[0168]** Eksempel 18 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 12, idet man erstattet benzofuran-2-yltributylstannan med benzo-[b]tiofen-2-yltributylstannan. Rensing av det ubehandlede materiale via kiselgelkromatografi under eluering med heksan/etylacetat (1:2) gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 829,1$ [M+H].

10 **Eksempel 19. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid**

Eksempel 19a.

15 **[0169]** (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-Amino-2-(3-(benzo[b]tiofen-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamidhydroklorid

20 **[0170]** Produktet fra eksempel 18 (0,296 g, 0,357 mmol) ble løst opp i en blanding av etylacetat (1,7 mL) og 4 N HCl i dioksan (1,7 mL) og omrørt ved romtemperatur i én time. Blandingen ble deretter inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (0,262 mg, 96% utbytte).

Eksempel 19b.

25 **[0171]** En blanding av produktet fra eksempel 19a (30 mg, 0,039 mmol), 5-metylisoksazol-3-karboksytsyre (5,0 mg, 0,039 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (15,2 mg, 0,118 mmol) og HATU (17,9 mg, 0,047 mmol) i diklormetan (0,5 mL) ble omrørt ved romtemperatur i én time og deretter inndampet. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen (18 mg, 53% utbytte). MS (ESI): $m/z = 837,9$ [M+H].

30 **Eksempel 20. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

35 **[0172]** Eksempel 20 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 19, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksytsyre med 5-metylpyrazin-2-karboksytsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 848,7$ [M+H].

Eksempel 21. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0173] Eksempel 21 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 19, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre med 1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 836,9$ [M+H].

Eksempel 22. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0174] Eksempel 22 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 19, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre med 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 851,0$ [M+H].

Eksempel 23. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[b]tiofen-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-6-(pyrimidin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0175] Eksempel 23 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 19, idet man erstattet 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre med pyrimidin-4-karboksylysyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 835,1$ [M+H].

Eksempel 24. tert-Butyl(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonyl-karbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamot

Eksempel 24a.

[0176] (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-2-(4-bromfenylsulfonyloksy)-6-(tert-butoksykarbonylamino)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat

[0177] En oppløsning av (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etyl-6-(tert-butoksykarbonylamino)-2-hydroksy-5,16-diokso-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-[1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat (22,1 g, 44,8 mmol) og DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) i toluen (88 mL) ble omrørt ved romtemperatur. Til denne oppløsning tilsatte man en oppløsning av 4-brombenzen-1-sulfonylchlorid 17,2 g, 67,2 mmol) i toluen (44 mL). Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen inaktivert med 10% vandig natriumkarbonat (110 mL), og blandingen ble omrørt i 15 min. Tetrahydrofuran (44 mL) ble tilsatt, og blandingen ble vasket med 0,5 M HCl, vann og deretter mettet vandig natriumklorid. Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert, inndampet under redusert trykk og tørket for å gi tittelforbindelsen (27,7 g, 87% utbytte), som ble brukt uten ytterligere rensing.

Eksempel 24b

[0178] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-6-(tert-butoksykarbonylamino)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat

[0179] Til en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 24a (11,0 g, 15,4 mmol) i NMP (100 ml) tilsatte man fenantridin-6(5H)-on (3,15 g, 16,2 mmol) fulgt av Cs₂CO₃ (7,53 g, 23,1 mmol). Den dannede blanding ble varmet opp til 55°C i fire timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter fordelt mellom etylacetat (250 ml) og 5 % vandig natriumbikarbonatoppløsning (200 ml). Det organiske sjikt ble separert, vasket med 5% vandig natriumbikarbonatoppløsning (200 ml) fulgt av saltvann (150 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet under redusert trykk for å gi det ubehandlede produkt som et fast stoff. Det faste stoff ble deretter løst opp i metyl-t-butyleter (200 ml), og den dannede suspensjon ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og filtrert. Filtratet som inneholdt det ønskede produkt ble inndampet under redusert trykk for å gi 7,95 g av produkt 24b som et fast stoff; MS-DCI / NH₃: 671 (M+H)⁺.

Eksempel 24c

[0180] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-Butoksykarbonylamino)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylsyre (24c)

[0181] Til en oppløsning av produktet fra eksempel 24b (7,8 g, 11,6 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) /etanol (40 ml) tilsatte man en vandig litiumhydroksidoppløsning (0,84 g litiumhydroksid i 40 ml H₂O). Den dannede blanding ble varmet opp til 50°C i to timer og avkjølt til romtemperatur. De organiske løsemidler ble hovedsakelig fjernet under redusert trykk, og det dannede residuum ble surgjort med 10% vandig sitronsyreoppløsning og ekstrahert med etylacetat (200 ml). Det organiske sjikt ble separert, vasket med saltvann (200 ml), tørket over vannfritt Na₂SO₄, filtrert og inndampet under redusert trykk for å gi et lysegult fast stoff, som ble tørket ytterligere i en vakuum ovn ved 45°C i 18 h for å gi 7,5 g av produkt 24c som et lysegult fast stoff; MS-DCI / NH₃: 643 (M+H)⁺.

Eksempel 24d.

[0182] tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

5 **[0183]** Til en oppløsning av produktet fra eksempel 24c (7,46 g, 11,6 mmol) i DMF (80 ml) tilsatte man 1,1'-karbomylidiimidazol (5,64 g, 34,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Til den ovennevnte oppløsning tilsatte man deretter cyklopropansulfonamid (4,21 g, 34,8 mmol) fulgt av DBU (5,73 ml, 36,0 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Til reaksjonsblandingen tilsatte
10 man EtOAc (200 ml), 10% vandig sitronsyreoppløsning (200 ml) og mettet vandig natriumklorid (50 ml). Det organiske sjikt ble separert, vasket med mettet vandig natriumklorid (100 ml), tørket over vannfritt Na₂SO₄, filtrert og inndampet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (etylacetat/heptan-gradient) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (6,40 g, 74% utbytte). MS (ESI): *m/z* =
15 746,1 [M+H].

Eksempel 25. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-6-(pyrazin-2-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

20 Eksempel 25a

[0184] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-Amino-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-4a-karboksamidhydroklorid

25 **[0185]** Til en suspensjon av produktet fra eksempel 24 (0,35 g, 0,47 mmol) i acetonitril (5 mL) tilsatte man en 4 M oppløsning av HCl i dioksan (0,6 mL, 2,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Løsemidlet ble inndampet under redusert trykk, og det dannede faste stoff tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (0,32 g, kvant. utbytte).

30 Eksempel 25b.

[0186] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-6-(pyrazin-2-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

35 **[0187]** Til en oppløsning av eksempel 25a (320 mg, 0,47 mmol) i dimetylformamid (5 mL) tilsatte man pyrazinkarboksylsyre (0,065 g, 0,52 mmol), HATU (214 mg, 0,56 mmol) og diisopropyletylamin (0,2 mL, 1,18 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 h og deretter fordelt mellom 5% vandig natriumbikarbonat og etylacetat. Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensset ved
40 krystallisasjon fra etylacetat/heksan for å gi det ønskede produkt (155 mg, 44% utbytte) som et kremfarget fast stoff. MS (ESI): *m/z* = 752,0 [M+H].

Eksempel 26. Cyklopentyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropyl-sulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat

5 Eksempel 26a

[0188] (2R,6S, 13aS,14aR, 16aS,Z)-Etyl-6-(cyklopentylloksykarbonylamino)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat

10 **[0189]** Eksempel 26a ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 24b, idet man erstattet forbindelsen fra eksempel 24a med forbindelsen (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etyl-2-(4-bromfenylsulfonyloksy)-6-(cyklopentylloksykarbonylamino)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat, for
15 å gi tittelforbindelsen. MS (DCI/NH₃): m/z = 683,0 [M+H]

Eksempel 26b

[0190] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(Cyklopentylloksykarbonylamino)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylsyre

20 **[0191]** Eksempel 26b ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 24c, idet man erstattet forbindelse 24b med forbindelse 26a, for å gi tittelforbindelsen. MS (DCI/NH₃): m/z = 655,0 [M+H].

Eksempel 26c

25 **[0192]** Cyklopentyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl-karbamat

[0193] Tittelforbindelsen fra eksempel 26 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 24, idet man erstattet forbindelse 24c med
30 forbindelse 26b, for å gi tittelforbindelsen. MS (DCI/NH₃): m/z = 758,0 [M+H].

Eksempel 27. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

35 **[0194]** Eksempel 27 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med 5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): m/z = 754,2 [M+H].

Eksempel 28. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Cyklopropylsulfonyl-karbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

5 **[0195]** Eksempel 28 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med 5-metylisoksazol-3-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 755,1$ [M+H].

10 **Eksempel 29. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

15 **[0196]** Eksempel 29 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med 5-metylpyrazin-2-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 766,1$ [M+H].

20 **Eksempel 30. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Cyklopropylsulfonyl-karbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)tiazol-5-karboksamid**

25 **[0197]** Eksempel 30 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med tiazol-5-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 757,1$ [M+H].

30 **Eksempel 31. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(2-fluorbenzamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

35 **[0198]** Eksempel 31 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med 2-fluorbenzosyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 768,1$ [M+H].

40 **Eksempel 32. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-6-(pyridazin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

45 **[0199]** Eksempel 32 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med pyridazin-4-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 752,1$ [M+H].

Eksempel 33. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-6-(pyrimidin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

5 **[0200]** Eksempel 33 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med pyrimidin-4-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 752,1$ [M+H].

Eksempel 34. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

10 **[0201]** Eksempel 34 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med 1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 754,2$ [M+H].

Eksempel 35. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(2-hydroksy-2-metylpropanamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

20 **[0202]** Eksempel 35 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med 2-hydroksy-2-metylpropansyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 732,2$ [M+H].

Eksempel 36. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

30 **[0203]** Eksempel 36 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 25, idet man erstattet 2-pyrazinkarboksylsyre med 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksylsyre. Rensing av det ubehandlede materiale via reversfasekromatografi under eluering med acetonitril/vann/TFA gav tittelforbindelsen. MS (ESI): $m/z = 768,1$ [M+H].

Eksempel 37. Cyklopentyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropyl-sulfonylkarbamoyl)-2-(2-fluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

5 Eksempel 37a

[0204] 5'-Fluor-2'-nitrobifenyl-2-karboksylat

[0205] Til en mikrobølgebeholder tilsatte man 2-(metoksykarbonyl)fenylborsyre (63,4 mg, 0,352 mmol), 2-brom-4-fluor-1-nitrobenzen (77 mg, 0,35 mmol), diacetoksypalladium (0,93 mg, 4,1 mmol) og dicykloheksyl(2',6'-dimetoksybifenyl-2-yl)fosfin (3,47 mg, 8,45 mmol). Etanol (1760 ml) og natriumkarbonat (176 ml, 0,352 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omsatt i en mikrobølgerektor ved 100°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved preparativ tynnsjikt-skromatografi (elueringsmiddel: 9:1 heksan/etylacetat) for å gi metyl-5'-fluor-2'-nitrobifenyl-2-karboksylat (37a, 54,8 mg, 0,199 mmol, 56,6 % utbytte).

Eksempel 37b

[0206] 2-Fluor-5-hydroksyfenantridin-6(5H)-on

[0207] Til en oppløsning av produktet fra eksempel 37a (metyl-5'-fluor-2'-nitrobifenyl-2-karboksylat, 56,79 mg, 0,206 mmol) i metanol (9 mL) tilsatte man 10% palladium på karbon (15,6 mg, 0,015 mmol). Kolben ble utstyrt med en hydrogenballong og avgasset tre ganger med hydrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt, fortynnet med dimetylformamid og filtrert. Filtratet ble inndampet for å gi 2-fluor-5-hydroksyfenantridin-6(5H)-on (37b, 46,36 mg, 0,202 mmol, 98 % utbytte).

Eksempel 37c

25 **[0208]** 2-Fluorfenantridin-6(5H)-on

[0209] En blanding av produktet fra eksempel 37b (2-fluor-5-hydroksyfenantridin-6(5H)-on, 46,4 mg, 0,202 mmol), eddiksyrer (3 mL) og sink (99 mg, 1,517 mmol) ble varmet opp under tilbakeløp ved 130°C i 1 h. Blandingen ble fortynnet med dimetylformamid og filtrert, og filtratet ble inndampet for å gi et brunaktig fast stoff (100 mg). Det faste stoff ble fordelt mellom diklormetan/dimetylformamid (2/1, 50 mL) og natriumkarbonat (10 ml). Det organiske sjikt ble vasket med vann (2 x 10ml) og inndampet for å gi 2-fluorfenantridin-6(5H)-on (37c, 38,2 mg, 88% utbytte).

Eksempel 37d

35 **[0210]** (2R,6S, 13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-6-(cyklopentylloksykarbonylamino)-2-(2-fluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat

[0211] Eksempel 37d ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble brukt for preparatet fra eksempel 37b, idet man erstattet (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etyl-2-(4-bromfenylsulfonyloksy)-6-(cyklopentylloksykarbonylamino)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-

[1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat med 1a, og idet man erstattet 2-fluorfenantridin-6(5H)-on (80c) med fenantridin-6(5H)-on, for å gi tittelforbindelsen i 48% utbytte.

Eksempel 37e

[0212] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(Cyklopentyloksykarbonylamino)-2-(2-fluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylsyre

[0213] Eksempel 37e ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble brukt for preparatet fra eksempel 67c, idet man erstattet produktet fra eksempel 37d med produktet fra eksempel 24b.

Eksempel 37f

[0214] Cyklopentyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-(2-fluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat

[0215] Forbindelsen fra eksempel 37 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble brukt for preparatet fra eksempel 24, idet man erstattet produktet fra eksempel 37e med produktet fra eksempel 24c (14,6 mg, 78% utbytte). MS (ESI): $m/z = 776,1$ [M+H].

Eksempel 38. tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-(2,9-difluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat

Eksempel 38a

[0216] Metyl-5,5'-difluor-2'-nitrobifenyl-2-karboksylat

[0217] Til 2-brom-4-fluor-1-nitrobenzen (185,16 mg, 0,842 mmol) tilsatte man Pd₂dba₃ (23,12 mg, 0,025 mmol) og kobberpulver (271 mg, 4,26 mmol). Dimetylsulfoksid (2,3 ml) og metyl-2-brom-4-fluorbenzoat (0,122 ml, 0,842 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt kraftig ved 100°C i 2 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med etylacetat (20 ml) og filtrert. Filtratet ble vasket med vann og tørket (vannfritt Na₂SO₄) og inndampet for å gi en gul olje (279,8 mg). Denne olje ble brukt uten rensing for fremstilling av eksempel 38b.

Eksempel 38b

[0218] 2,9-Difluor-5-hydroksyfenantridin-6(5H)-on

[0219] Til produktet fra eksempel 38a (279,8 mg) tilsatte man metanol (7,5 mL) og 10% palladium på karbon (76 mg, 0,071 mmol). Kolben ble utstyrt med en hydrogenballong, og blandingen ble avgasset og fylt opp igjen med hydrogen tre ganger. Blandingen ble omrørt under hydrogen i 16 h, fortynnet med dimetylformamid og filtrert. Filtratet ble inndampet for å gi et rødt fast stoff. Dette materiale ble tritureret med diklormetan/heksan (9/1) og filtrert for å gi tittelforbindelsen (eksempel 38b, 43,15 mg, 0,175 mmol, kvantitativt utbytte).

Eksempel 38c

[0220] 2,9-Difluorfenantridin-6(5H)-on

[0221] Eksempel 38c ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble brukt for preparatet fra eksempel 37c, idet man erstattet produktet fra eksempel 38b med produktet fra eksempel 80b.

Eksempel 38d

[0222] 2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-6-(tert-butoksykarbonylamino)-2-(2,9-difluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat

[0223] Eksempel 38d ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble brukt for preparatet fra eksempel 24c, idet man erstattet produktet fra eksempel 38c med fenantridin-6(5H)-on.

Eksempel 38e

[0224] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-Butoksykarbonylamino)-2-(2,9-difluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylsyre

[0225] Eksempel 38e ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble brukt for preparatet fra eksempel 24c, idet man erstattet produktet fra eksempel 38d med produktet fra eksempel 24b.

Eksempel 38f

[0226] tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-(2,9-difluorfenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

[0227] Eksempel 38 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble brukt for preparatet fra eksempel 24, idet man erstattet produktet fra eksempel 38e med produktet fra eksempel 24c. MS (ESI): $m/z = 782,1$ [M+H].

Eksempel 39. tert-Butyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

[0228] Argon-avgasset etanol (0,8 ml) ble tilsatt til produktet fra eksempel 24 (79,1 mg, 0,106 mmol) og Crabtree's katalysator (3,45 mg, 4,24 mmol) (4 mol%) i en 4 mL trykkelbe. Beholderen ble spylt tre ganger med argon og deretter trykksatt med hydrogen (50 psi). Blandingen ble varmet opp til 50°C under hydrogen og omrørt i 4,5 time ved 50°C.

[0229] Reaksjonsblandingen ble inndampet og rensset ved reversfasekromatografi, under eluering med en acetonitril (1% TFA)/vann-gradient for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (70,41 mg, 0,094 mmol, 89 % utbytte). MS (ESI): $m/z = 748,2$ [M+H].

Eksempel 40. Cyklopentyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyklopropylsulfonyl-karbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)oktadekahydrocyklopropa[e]-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

[0230] Eksempel 40 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 39, idet man erstattet produktet fra eksempel 24 med produktet fra eksempel 26. MS (ESI): $m/z = 760,2$ [M+H].

Eksempel 41. tert-Butyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-14a-(tiofen-2-ylsulfonylkarbamoyl)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat

10 [0231] Eksempel 41 ble fremstilt i henhold til prosedyren som ble benyttet for preparatet fra eksempel 24, idet man erstattet cyklopropansulfonamid med tiofen-2-sulfonamid. MS (ESI): $m/z = 788,0$ [M+H].

Eksempel 42. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(2-metylpyrimidin-5-karboksamido)-5,16-diokso-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

Eksempel 42a

[0232] (S)-2-(2-Metylpyrimidin-5-karboksamido)non-8-enoinsyre
20 [0233] Boc-2(S)-amino-non-8-enoinsyredicykloheksylaminsalt kan suspenderes i isopropylacetat, vaskes flere ganger med en vandig sitronsyreoppløsning og deretter én gang med vann. Det vaskede produkt, inndampet og deretter gjenfortynnet i isopropylacetat, kan omsettes med HCl for å danne 2(S)-amino-non-8-enoinsyre-HCl-salt. 2-Metylpyrimidin-5-karboksylsyre, N,N'-disuksinimidylkarbonat og N,N-dimetylaminopyridin kan løses opp i N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) og omrøres. 2(S)-Amino-non-8-enoinsyre-HCl-salt kan deretter
25 tilsettes, fulgt av trietylamin, og det hele kan omrøres for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 42a, som kan krystalliseres ut ved tilsetning av HCl fulgt av vann.

Eksempel 42b

[0234] (1R,2S)-Etyl-1-((2S,4R)-N-(tert-butoksykarbonyl)-1-((S)-2-(2-metylpyrimidin-5-karboksamido)non-8-enoyl)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat
30 [0235] (2S,4R)-N-Boc-4-hydroksyprolin kan omsettes med 2-klor-3-(tiofen-2-yl)-kinoksalin i NMP, i nærvær av natrium-*t*-butoksid, for å danne (2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)pyrrolidin-2-karboksylsyre.
35 Metyl-tertiær butyleter (MTBE) og vann kan deretter tilsettes. Det vandige sjikt separeres og vaskes, og deretter tilsettes HCl, fulgt av

[0236] ekstrahering med MTBE. Det ekstraherte produkt kan blandes med diisopropyletylamin (DIPEA) og HATU (CAS # 148893-10-1) og deretter omsettes med (1R,2S)-etyl-1-amino-2-vinylcyklopropankarboksylattosylatsalt i dimetylformamid (DMF) og
40 toluen. Omsetningen danner (2S,4R)-tert-butyl-2-((1R,2S)-1-(etoksykarbonyl)-2-vinylcyklopropylkarbamoyl)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)pyrrolidin-1-

karboksylat, som kan ekstraheres med MTBE og vaskes med HCl, ekstraheres ytterligere, vaskes, tørkes og løses opp i 2-propanol.

[0237] HCl kan tilsettes til 2-propanoloppløsningen for å danne (1R,2S)-etyl-1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat, som kan krystalliseres ut ved nøytralisering med NaOH.

[0238] (1R,2S)-Etyl-1-((2S,4R)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat, tittelforbindelsen fra eksempel 42a, N-hydroksy-5-norbornen-2,3-dikarboksimid og N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etyl-karbodiimidhydroklorid kan blandes og omrøres i DMF i flere timer, fulgt av tilsetning av N,N-dimetyletylendiamin. Omsetningen danner (1R,2S)-etyl-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(2-metylpyrimidin-5-karboksamido)non-8-enoyl)-4-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat, som kan gjenoppløses i isopropylacetat og ekstraheres med vandig H₃PO₄, og deretter ekstraheres med vandig K₂HPO₄. Produktet kan omsettes med di-tert-butyldikarbonat i nærvær av dimetylaminopyridin, fulgt av ekstrahering med en blanding av en sitronsyreoppløsning og en natriumkloridoppløsning, for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 42b.

Eksempel 42c

[0239] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-6-(2-metylpyrimidin-5-karboksamido)-5,16-diokso-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylathydroklorid

[0240] Produktet fra eksempel 42b kan underkastes ringlukkingsmetatase i nærvær av Zhan-B-katalysator i toluen for å danne (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butyl-14a-etyl-6-(2-metylpyrimidin-5-karboksamido)-5,16-diokso-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a,15(1H)-dikarboksylat. Katalysatoren kan inaktiveres med imidazol etter omsetningen.

[0241] Produktet fra ringlukkingen i toluen kan flyttes over til løsemidlet acetonitril, fulgt av tilsetning av hydrogenklorid i dioksan, og oppvarmes for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 42c.

Eksempel 42d

[0242] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(2-metylpyrimidin-5-karboksamido)-5,16-diokso-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0243] Det isolerte produkt fra eksempel 42c kan blandes med tetrahydrofuran, vann og LiOH·H₂O, og deretter varmes opp og røres om. Reaksjonsblandingen kan senere avkjøles, tilsettes vandig H₃PO₄, vandig NaCl og 2-metyltetrahydrofuran, og det organiske sjikt separeres, vaskes og filtreres. MeCN tilsettes til det inndampede organiske sjikt, varmes opp og avkjøles, og deretter tilsettes dietylamin. Oppslemmingen varmes opp og avkjøles for å danne (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-metylpyrimidin-5-karboksamido)-5,16-diokso-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)kinoksalin-2-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylatdietylaminsalt, som kan vaskes ytterligere og tørkes.

[0244] Dietylaminsaltet kan blandes med tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran og vandig H₃PO₄. Det organiske sjikt separeres, vaskes med vandig NaCl og inndampes deretter og/eller renses. Produktet kan deretter blandes med NMP, fulgt av tilsetning av karbonyldiimidazol (CDI) og deretter 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Cyklopropylsulfonamid kan deretter tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres i flere timer. Isopropylacetat kan deretter tilsettes, fulgt av vandig KH₂PO₄ og deretter vandig H₃PO₄. Det organiske sjikt kan isoleres, vaskes og renses for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 42d.

10 **Eksempel 43. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)-3-metylisoksazol-5-karboksamid**

15 [0245] Eksempel 43 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 42, idet man erstatter 2-metylpyrimidin-5-karboksylysyre fra eksempel 42a med 3-metylisoksazol-5-karboksylysyre i eksempel 43a for å danne (S)-2-(3-metylisoksazol-5-karboksamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 42 for å danne eksempel 43.

20 **Eksempel 44. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid**

25 [0246] Eksempel 44 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 42, idet man erstatter 2-metylpyrimidin-5-karboksylysyre fra eksempel 42a med 5-metylisoksazol-3-karboksylysyre i eksempel 44a for å danne (S)-2-(5-metylisoksazol-3-karboksamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 42 for å danne eksempel 44.

30 **Eksempel 45. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(3-fluorbenzamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

35 [0247] Eksempel 45 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 42, idet man erstatter 2-metylpyrimidin-5-karboksylysyre fra eksempel 42a med 3-fluorbenzosyre i eksempel 45a for å danne (S)-2-(3-fluorbenzamido)-non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 42 for å danne eksempel 45.

Eksempel 46. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-6-(pyrimidin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0248] Eksempel 46 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 42, idet man erstatter 2-metylpyrimidin-5-karboksylysyre fra eksempel 42a med pyrimidin-4-karboksylysyre i eksempel 46a for å danne (S)-2-(pyrimidin-4-karboksamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 42 for å danne eksempel 46.

Eksempel 47. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-yl)isoksazol-5-karboksamid

[0249] Eksempel 47 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 42, idet man erstatter 2-metylpyrimidin-5-karboksylysyre fra eksempel 42a med isoksazol-5-karboksylysyre i eksempel 47a for å danne (S)-2-(isoksazol-5-karboksamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 42 for å danne eksempel 47.

Eksempel 48. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-kinoksalin-2-yloksy)-N-(cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0250] Eksempel 48 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 42, idet man erstatter 2-metylpyrimidin-5-karboksylysyre fra eksempel 42a med 5-metylpyrazin-2-karboksylysyre i eksempel 48a for å danne (S)-2-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 42 for å danne eksempel 48.

Eksempel 49. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

Eksempel 49a

[0251] (S)-2-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)non-8-enoinsyre

[0252] Boc-2(S)-amino-non-8-enoinsyredicykloheksylaminsalt kan suspenderes i isopropylacetat, vaskes flere ganger med en vandig sitronsyreoppløsning og deretter én gang med vann. Det vaskede produkt, inndampet og deretter gjenfortynnet i isopropylacetat, kan omsettes med HCl for å danne 2(S)-amino-non-8-enoinsyre-HCl-salt. 5-Metyl-2-pyrazinkarboksylysyre, N,N'-disuksinimidylkarbonat og N,N-dimetylaminopyridin kan løses opp i N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) og røres om. 2(S)-Amino-non-8-enoinsyre-HCl-salt

tilsettes deretter, fulgt av trietylamin, og det hele røres om for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 49a, som kan krystalliseres ut ved å tilsette HCl fulgt av vann.

Eksempel 49b

[0253] (1R,2S)-Etyl-1-((2S,4R)-N-(tert-butoksykarbonyl)-1-((S)-2-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)non-8-enoyl)-4-(fenantridin-6-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat

(2S,4R)-N-Boc-4-hydroksyprolin kan omsettes med 6-klorfenantridin i NMP, i nærvær av natrium-t-butoksid, for å danne (2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-(fenantridin-6-yloksy)pyrrolidin-2-karboksytsyre. Metyl-tertiær butyleter (MTBE) og vann kan deretter tilsettes. Det vandige sjikt separeres og vaskes, og deretter tilsettes HCl, fulgt av ekstrahering med MTBE. Det ekstraherte produkt kan blandes med diisopropyletylamin (DIPEA) og HATU (CAS # 148893-10-1) og deretter omsettes med (1R,2S)-etyl-1-amino-2-vinylcyklopropankarboksylattosylatsalt i dimetylformamid (DMF) og toluen. Omsetningen danner (2S,4R)-tert-butyl-2-((1R,2S)-1-(etoksykarbonyl)-2-vinylcyklopropylkarbamoyl)-4-(fenantridin-6-yloksy)pyrrolidin-1-karboksylat, som kan ekstraheres med MTBE og vaskes med HCl, ekstraheres ytterligere, vaskes, tørkes og gjenoppløses i 2-propanol.

[0254] HCl kan tilsettes til 2-propanoloppløsningen for å danne (1R,2S)-etyl-1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat, som kan krystalliseres ut ved nøytralisering med NaOH.

[0255] (1R,2S)-Etyl-1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat, tittelforbindelsen fra eksempel 49a, N-hydroksy-5-norbornen-2,3-dikarboksimid og N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid kan blandes og røres om i DMF, fulgt av tilsetning av N,N-dimetyletylendiamin. Omsetningen danner (1R,2S)-etyl-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)non-8-enoyl)-4-(fenantridin-6-yloksy)pyrrolidin-2-karboksamido)-2-vinylcyklopropankarboksylat, som kan gjenoppløses i isopropylacetat og ekstraheres med vandig H₃PO₄ og deretter ekstraheres med vandig K₂HPO₄. Produktet kan omsettes med di-tert-butyldikarbonat i nærvær av dimetylaminopyridin, fulgt av ekstrahering med en blanding av en sitronsyreoppløsning og en natriumkloridoppløsning, for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 49b.

Eksempel 49c

[0256] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylathydroklorid

[0257] Produktet fra eksempel 49b kan underkastes ringlukkingsmetatase i nærvær av Zhan-B-katalysator i toluen for å danne (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butyl-14a-etyl-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]-diazacyklopentadecin-14a,15(1H)-dikarboksylat. Katalysatoren kan inaktiveres med imidazol etter omsetningen.

[0258] Produktet hvor ringen er blitt lukket i toluen kan flyttes over til løsemidlet acetonitril, fulgt av tilsetning av hydrogenklorid i dioksan og varmes opp for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 49c.

Eksempel 49d

[0259] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0260] Det isolerte produkt fra eksempel 49c kan blandes med tetrahydrofuran, vann og LiOH·H₂O, og deretter varmes opp og røres om. Reaksjonsblandingen kan senere avkjøles, det kan tilsettes vandig H₃PO₄, vandig NaCl og 2-metyltetrahydrofuran, og det organiske sjikt kan separeres, vaskes og filtreres. MeCN tilsettes til det inndampede organiske sjikt, det hele varmes opp og avkjøles, og deretter tilsettes dietylamin. Oppslemmingen varmes opp og avkjøles for å danne (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-metylpyrazin-2-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-[1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylatdietylaminsalt, som kan vaskes ytterligere og tørkes.

[0261] Dietylaminsaltet kan blandes med tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran og vandig H₃PO₄. Det organiske sjikt separeres, vaskes med vandig NaCl og inndampes deretter og/eller renses. Produktet kan deretter blandes med NMP, fulgt av tilsetning av karbonyldiimidazol (CDI) og deretter 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Cyklopropylsulfonamid kan deretter tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres i flere timer. Isopropylacetat kan deretter tilsettes, fulgt av vandig KH₂PO₄ og deretter vandig H₃PO₄. Det organiske sjikt kan isoleres, vaskes, og renses for å danne tittelforbindelsen fra eksempel 49d. Det isolerte produkt kan videre løses opp i isopropylacetat, og deretter fortynnes oppløsningen med etanol. Vann kan tilsettes porsjonsvis til den dannede oppløsning med tilstrekkelig lang ventetid mellom porsjonene til å sikre de-supermetning. Vanntilsetningen avsluttes akkurat idet det ternære løsemiddelsystem blir tofasert grunnet den delvise ikke-blandbarhet av løsemiddelsystemet isopropylacetat, etanol og vann. Oppslemmingen kan røres om i flere timer, og deretter kan det faste stoff isoleres ved filtrering og tørking for å danne det krystallinske hydrat av tittelforbindelsen.

Eksempel 50. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

[0262] Eksempel 50 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 49, idet man erstatter 5-metylpyrazin-2-karboksylsyre fra eksempel 49a med -(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksylsyre i eksempel 50a for å danne (S)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 49 for å danne eksempel 50.

Eksempel 51. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid

5 **[0263]** Eksempel 51 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 49, idet man erstatter 5-metylpyrazin-2-karboksytsyre fra eksempel 49a med 5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksytsyre i eksempel 51a for å danne (S)-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 49 for å danne eksempel 51.

10 **Eksempel 52. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(2-fluorbenzamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

15 **[0264]** Eksempel 52 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 49, idet man erstatter 5-metylpyrazin-2-karboksytsyre fra eksempel 49a med 2-fluorbenzosyre i eksempel 52a for å danne (S)-2-(2-fluorbenzamido)non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 49 for å danne eksempel 52.

20 **Eksempel 53. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-6-(pyrazin-2-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid**

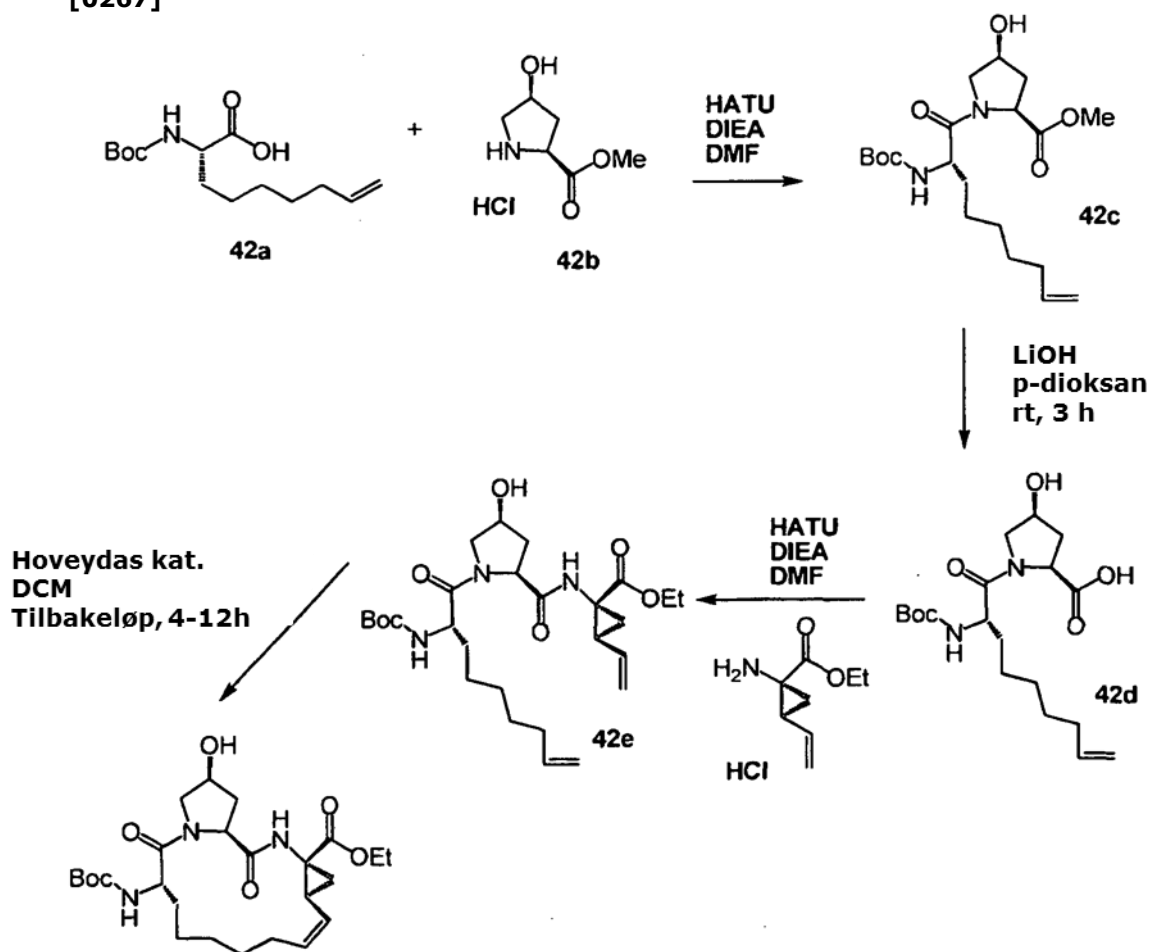
25 **[0265]** Eksempel 53 kan fremstilles i henhold til prosedyren som ble beskrevet for preparatet fra eksempel 49, idet man erstatter 5-metylpyrazin-2-karboksytsyre fra eksempel 49a med pyrazinkarboksytsyre i eksempel 53a for å danne (S)-2-(pyrazin-2-karboksamido)-non-8-enoinsyre. Alle påfølgende trinn burde utføres på lignende måte som i eksempel 49 for å danne eksempel 53.

30 **Eksempel 54. tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonyl-karbamoyl)-5,16-diokso-2-(tiazolo[4,5-c]kinolin-4-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat**

35 **[0266]** En blanding av 5-bromtiazol-4-karboksytsyremetylester (0,521 g, 2,35 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)anilin (0,514 g, 2,35 mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumklorid (0,060 g, 0,094 mmol) og natriumkarbonat (1,17 mL 2M vandig oppløsning) i tetrahydrofuran (12 mL) ble omrørt under nitrogen ved rt i 48 h. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet opp til 50°C i ytterligere 16 h. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til rt, fortynnet med diklormetan (120 mL) og dimetylformamid (40 mL) og vasket med vann (20 mL). Det dannede faste stoff ble isolert ved vakuumfiltrasjon for å gi tittelforbindelsen (0,251 mg, 53% utbytte, tiazolo[4,5-c]-kinolin-4(5H)-on).

40

Eksempel 55. Syntese av den cyliske peptidforløper
[0267]



[0268] Til en oppløsning av Boc-L-2-amino-8-nonenoinisyre **42a** (1,36g, 5 mol) og handelstilgjengelig cis-L-hydroksyprolinmetylester **42b** (1,09 g, 6 mmol) i 15 ml DMF tilsatte man DIEA (4 ml, 4 ekv) og HATU (4 g, 2 ekv). Koblingen ble utført ved 0°C over et tidsrom på 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 100 mL EtOAc og deretter vasket med henholdsvis 5% sitronsyre 2x20 ml, vann 2x20 ml, 1M NaHCO₃ 4x20 ml og saltvann 2x10 ml. Den organiske fase ble tørket over vannfritt Na₂SO₄ og deretter inndampet, hvilket gav dipeptidet **42c** (1,91 g, 95,8%), som ble identifisert ved HPLC (retensjonstid = 8,9 min, 30-70%, 90%B) og MS (funnet 421,37, M+Na⁺).

[0269] Dipeptidet **42c** (1,91 g) ble løst opp i 15 mL dioksan og 15 mL 1N vandig LiOH-oppløsning, og hydrolyseaksjonen ble utført ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 5% sitronsyre, og man ekstraherte med 100 mL EtOAc og vasket deretter med henholdsvis vann 2x20 ml og saltvann 2x20 ml. Den organiske fase ble tørket over vannfritt Na₂SO₄ og deretter fjernet under vakuum, hvilket gav den frie karboksylsyreforbindelse **42d** (1,79g, 97%), som ble brukt for syntesen i det følgende trinn uten behov for ytterligere rensing.

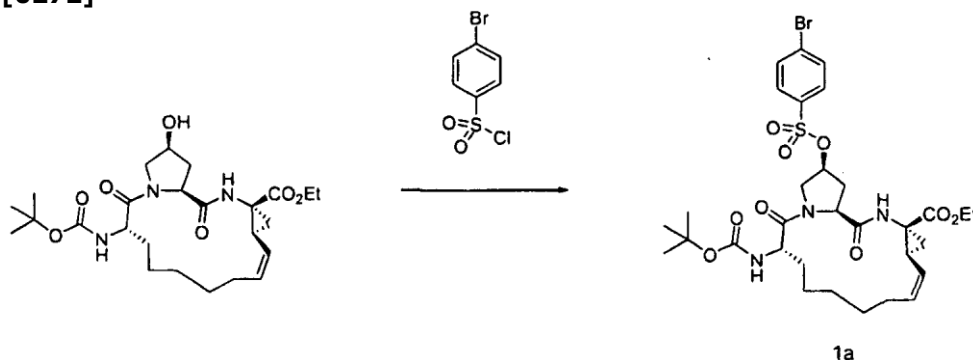
[0270] Til en oppløsning av den ovenfor erholdte frie syre (1,77, 4,64 mmol) i 5 ml DMF tilsatte man D-β-vinylcyklopropanaminosyreetyler (0,95g, 5 mmol), DIEA (4 ml, 4 ekv) og HATU (4 g, 2 ekv). Koblingen ble utført ved 0°C over et tidsrom på 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 80 mL EtOAc, fulgt av vasking med henholdsvis 5%

sitronsyre 2x20 ml, vann 2x20 ml, 1M NaHCO₃ 4x20 ml og saltvann 2x10 ml. Den organiske fase ble tørket over vannfritt Na₂SO₄ og deretter inndampet. Residuet ble rensset ved kiselgel-flashkromatografi ved bruk av forskjellige forhold av heksan:EtOAc som euleringsfase (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). Det lineære tripeptid 42e ble isolert som en olje etter fjerning av elueringsløsemidlene (1,59 g, 65,4%), identifisert ved HPLC (retensjonstid = 11,43 min) og MS (funnet 544,84, M+Na⁺).

[0271] En oppløsning av det lineære tripeptid **42e** (1,51g, 2,89 mmol) i 200 ml tørt DCM ble deoksygenert ved å boble N₂ gjennom. Hoveyda's første generasjons katalysator (5 mol% ekv) ble deretter tilsatt som et fast stoff. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløpsbehandlet under en N₂-atmosfære i 12 timer. Løsemdlet ble inndampet, og residuet ble rensset ved kiselgel-flashkromatografi ved bruk av forskjellige forhold av heksan:EtOAc som elueringsfase (9:1→5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). Den cycliske peptidforløper ble isolert som et hvitt pulver etter fjerning av elueringsløsemidlene (1,24 g, 87%), identifisert ved HPLC (retensjonstid = 7,84 min, 30-70%, 90% B) og MS (funnet 516,28, M+Na⁺).

(2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Etyl-2-(4-bromfenylsulfonyloksy)-6-(tert-butoksykarbonylamino)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat

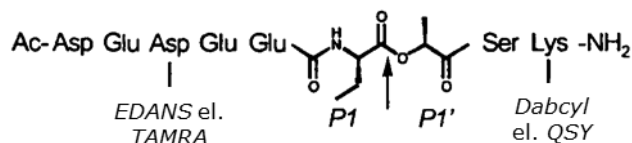
[0272]



[0273] En oppløsning av (2S,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etyl-6-(tert-butoksykarbonylamino)-2-hydroksy-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a]-[1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksylat (22,1 g, 44,8 mmol) og DABCO (8,5 g, 76,7 mmol) i toluen (88 mL) ble omrørt ved romtemperatur. Til denne oppløsning tilsatte man en oppløsning av 4-brombenzen-1-sulfonylchlorid (17,2 g, 67,2 mmol) i toluen (44 mL). Etter fullført tilsetning inaktiverte man reaksjonsblandingen med 10% vandig natriumkarbonat (110 mL), og blandingen ble omrørt i 15 min. Tetrahydrofuran (44 mL) ble tilsatt, og blandingen ble vasket med 0,5 M HCl, vann og deretter mettet vandig natriumklorid. Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert, inndampet under redusert trykk og tørket for å gi tittelforbindelsen (27,7 g, 87% utbytte), som ble brukt uten ytterligere rensing.

Eksempel 56. Måling av styrken av hemmingen med rensset NS3-proteaseenzym

[0274] Aktiviteten av rekombinante HCV NS3-proteaser avledet fra isolater som representerer genotype 1, 2, 3 eller 4, måles ved spaltning av det følgende peptidsubstrat:



5

[0275] Substratet merkes med fluor og en fluorescensinaktivator. Spaltning fører til frigivning av inaktivatoren og en hevet fluorescens. NS3-protease inkuberes med en fortynningsserie av hemmer i 150 mM NaCl, 10% glycerol, 5 mM DTT, med eller uten 0,01% dodekylmaltosid i enten 30 minutter eller 300 minutter. Substrat tilføyes i konsentrasjonen 5 μ M for å initiere reaksjonen, og fluorescensen måles i 2-minutters intervaller i 30 minutter. Enzymkonsentrasjonsområder fra 10 til 100 nM i fravær av vaskemiddel, eller 10 ganger lavere i nærvær av vaskemiddel. Substratpeptider merkes med enten EDANS og DABCYL (eksitasjon 355 nm, emisjon 485 nm) eller TAMRA og QSY (eksitasjon 544 nm, emisjon 590 nm). For rutinemessig IC₅₀-bestemmelse brukes 3-foldig serielle fortynninger startende med utgangskonsentrasjoner på 100 mM, 200 mM eller 2 mM. For forbindelser med K_i-verdier i nærheten av eller lavere enn enzymkonsentrasjonen, brukes et fast-bindingsberegningsformat, med 24 fortynninger av hemmer som dekker et område fra 0 til 100 nM hemmer. K_i-verdier beregnes ved bruk av fast-bindingsassayformatet, i henhold til følgende ligning:

20

$$V = A \{ [(K + I - E)^2 + 4KE]^{1/2} - (K + I - E) \},$$

hvor I = samlet konsentrasjon av hemmer, E = konsentrasjon av aktivt enzym, K = tilsynelatende K_i-verdi og A = [k_{cat}]S/2 [K_m = (S)].

Replikon-cellelinjer

[0276] To subgenomiske replikon-cellelinjer kan brukes for karakterisering av forbindelser i cellekultur: én avledet fra genotype 1a og én avledet fra genotype 1b. Begge replikon-konstrukter er bicistroniske subgenomiske replikoner i det vesentlige lik hva som beskrives av Bartenschlager og medarbeidere (Lohmann et al., Science (1999) 285(5424):110-113). Genotype 1a-replikonkonstruktet inneholder NS3-NS5B-kodende region avledet fra H77-stamme av HCV (1a-H77) (Blight et al., J Virol (2003) 77(5):3181-3190). Første cistron av konstruktet består av de første 36 nukleotider av HCV 1a-H77-kjernegen kondensert med en luciferasereporter fra lysbille og en neomycinfosfotransferase (Neo) selekterbar markør. Luciferase- og Neo-kodende regioner separeres ved bruk av FMDV 2a-protease. Det andre cistron inneholder NS3-NS5B-kodende region avledet fra 1a-H77 tilsatt adaptive mutasjoner E1202G i NS3, K1691R i NS4A og K2040R og S22041 i NS5A. 1b-Con-1-replikonkonstruktet er identisk med 1a-H77-replikon, unntatt at 5'- og 3'-NTR'ene og NS3-NS5B-kodende region kan være avledet fra 1b-Con-1-stamme (Blight et al., Science (2000)

290(5498):1972-1974), og de adaptive mutasjoner er E1202G og T1280I i NS3 og S2204I i NS5A.

Replikonforbindelsestesting

[0277] Replikoncellelinjer kan vedlikeholdes i Dulbecco's modifiserte Eagles-medium (DMEM) som inneholder 100 IU/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin (Invitrogen), 200 mg/ml G418 (Invitrogen) og 10% (vol/vol) føtalt bovint serum (FBS). Replikonholdige celler kan podes på 96-brønners plater i tettheten 5000 celler per brønn i 100 ml DMEM som inneholder 5% FBS. Følgende dag kan forbindelsen først fortynnes i dimetylsulfoksid (DMSO) for å generere en 200x stamopløsning av hemmeren i en serie på 8 halv-log-fortynninger. Fortynningsserien kan deretter fortynnes 100 ganger i mediet som inneholder 5% FBS. 100 mikroliter medium med hemmeren kan tilsettes til hver brønn av overnatten-cellekulturplaten som allerede inneholder 100 ml DMEM med 5% FBS. I assayer hvor proteinbindingseffekten på hemmerens styrke skal bedømmes, kan mediet fra overnatten-cellekulturplatene erstattes med 200 ml DMEM som inneholder 40% humant plasma (Innovative Research) pluss 5% FBS samt forbindelse. Cellene kan dyrkes i 4 dager i vevkulturinkubatorer. Den hemmende virkning av forbindelser mot replikonene kan bestemmes ved å måle enten nivået av luciferase eller HCV-RNA. Luciferaseassayet kan utføres ved bruk av et Luciferase Assay System-sett (Promega) ved å følge produsentens anvisninger. Kort sagt fjernes cellekulturmediet og brønnene vaskes med 200 ml fosfat-bufret salin. Til hver brønn tilsettes Passive Lysis-buffer (Promega, WI), og platene inkuberes i 30 min under gynging for å spalte cellene. Luciferinopløsning (50 ml, Promega) tilsettes, og luciferaseaktiviteten måles med et Victor II-luminometer (Perkin-Elmer). For å bestemme HCV-RNA-nivåene, kan det utføres RNA-ekstraheringer ved bruk av CellsDirect-settet (Invitrogen), og HCV-RNA-kopitallet kan måles ved bruk av SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR-systemet (Invitrogen) og primere som er spesifikke for HCV's 5'-ikke-translaterte region. Cytotoksiciteten kan bestemmes ved bruk av 3-[4,5-dimetyltiazol-2-yl]-2,5-difenyltetrazoliumbromid (MTT)-kolorimetrisk assay som følger. Replikonceller plasseres i 96-brønners plater (4000 celler per brønn), den følgende dag tilsettes fortynningene av forbindelsene som beskrevet i aktivitetsassayet, og cellene dyrkes i nærvær av hemmerne i 4 dager. MTT-oppløsningen fortynnes i DMEM som inneholder 5% FBS, og 60 ml av oppløsningen tilsettes til cellene. Etter 4 timer, løseliggjøres cellene ved tilsetning av 30 ml SDS (20% i 0,02 N HCl). Platene inkuberes over natten, og den optiske tetthet kan måles ved 570 nm. For å bestemme forbindelsenes EC_{50} - og TD_{50} -verdier, kan luciferase-, RNA-hemmings- og MTT-data analyseres ved bruk av programvaren GraphPad Prism 4 (ligning: sigmoidal doseresponse - variabel stigning).

Mutanter i transiente replikoner

[0278] Mutasjoner påvist i resistensseleksjonsstudier kan innføres i villtype-transiente replikonkonstrukter basert på genotypene 1a-H77 og 1b-N. Begge replikoner er bicistroniske sub-genomiske konstrukter som inneholder en luciferasereporter fra lysbille som ligner hva som ble beskrevet ovenfor, men de inneholder ingen Neo-selekterbar markør og er derfor kun egnet for transiente replikasjonsassayer. 1a-H77-replikon for transiente assayer skiller seg dessuten fra replikonet i den stabile cellelinje i at det inneholder NS2 til NS5B i andre cistron. 1b-N-stammens replikon inneholder NS3 til NS5B i andre cistron, med adaptive

mutasjoner E1202G i NS3 og S22041 i NS5A. Mutagenese kan utføres ved bruk av Stratagene QuikChange XL II-sett for seterettet mutagenese. Mutantenes sekvenser kan bekreftes, plasmider kan lineariseres med *Xba* I-restriksjonsenzym og brukes som sjablone for in vitro-transkripsjonsreaksjoner for å lage mutant replikon-RNA for transiente transfeksjoner. In vitro-transkripsjon kan utføres med T7 Megascript-settet (Ambion).

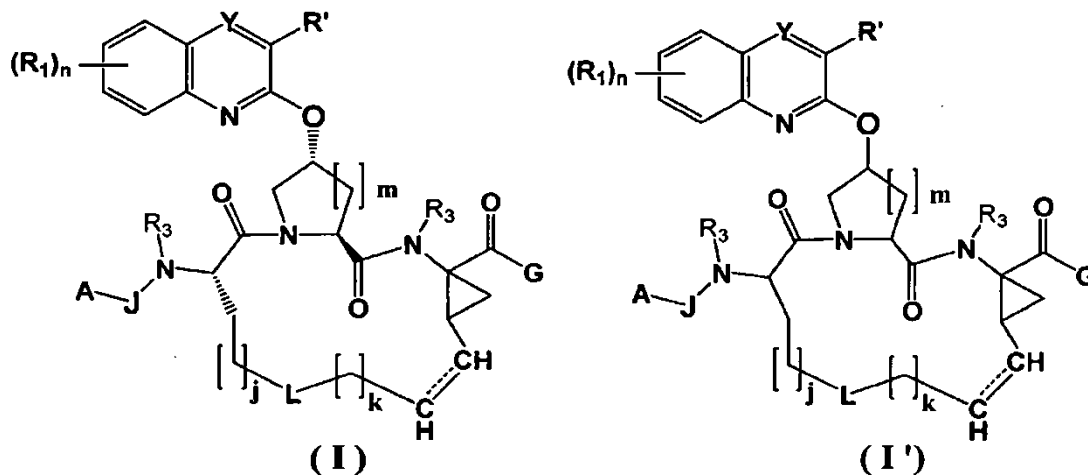
[0279] Transiente replikontransfeksjoner kan utføres i det vesentlige slik som det beskrives av Mo et al. (Antimicrob Agents Chemother (2005) 49(10):4305-4314) med små modifikasjoner. 15 mikrogram sjablone-RNA kan brukes til å elektroporere 33×10^6 celler i et 200 ml volum i en 0,2 cm kuvett. Cellene som brukes for transiente tranfeksjoner, kan være Huh7-celler erholdt ved å "cure" replikon-holdige celler med IFN (Mo et al., *supra*). Elektroporasjon kan utføres med et Gene Pulser II (Bio-Rad, CA) ved 480V og 25mF, ved bruk av to manuelle pulser. Transfiserte celler kan fortynnes til $7,53 \times 10^4$ celler/ml og plasseres på 96-brønners plater med 7.53×10^3 celler per brønn i DMEM med 5% FBS og 100 IU/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin (Invitrogen). Fire timer etter transfeksjonen, høstes én plate for luciferasemåling; denne platen kan gi et mål på mengden innføyd RNA som kan translateres, og dermed på transfeksjonseffekten. Til resten av platene kan det tilsettes serielle fortynninger av testforbindelse i DMSO (0,5% endelig DMSO-konsentrasjon), og platene inkuberes i 4 dager.

[0280] Eksempler på forbindelser som beskrives heri, ble testet for sin anti-HCV-aktivitet. Mange av forbindelsene som ble testet, oppviste uventet anti-HCV-aktivitet, blant annet utmerket aktivitet i biokjemiske assayer mot HCV-proteaser som representerte forskjellige HCV-genotyper, overlegen aktivitet i standard HCV-replikonassayer medregnet aktivitet mot 1a-H77- og 1b-con1-HCV-stammer i fravær eller nærvær av 40% humant plasma, og/eller utmerket aktivitet i transiente replikonassayer mot legemiddelresistente mutanter i et antall forskjellige HCV-genetiske bakgrunner.

[0281] Hvis intet annet er nevnt, har alle tekniske og vitenskapelige begreper som brukes heri, betydningen som vanligvis er kjent for en person med vanlige kunnskaper innen faget.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I eller I':



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ, hvor:

J er -C(O)- eller -O-C(O);

A er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer, eller C₃-C₁₀-karbocyklus, og A er valgfritt substituert med én eller flere R_{6i};

10 hver R_1 og R_2 er uafhængig valgt fra

(i) halogen, hydroksy,

amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -NR₃R₄, -C(O)-O-R₄, -C(O)-R₄, -C(O)NR₃R₄ eller -N(R₃)C(O)R₄;

(ii) heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer og valgfritt substituert med én eller flere R₇;

(iii) C₃-C₁₀-karbocyklus valgfritt substituert med én eller flere R₇; eller

(vi) C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl eller C₂-C₆-haloalkynyl;

Ger-E-R₅;

20 hvor E er -NHS(O₂)-;

R₅ er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₁₀-karbocyklus, heterocyklus omfattende 5 til 10 ringatomer, eller heteroaryl, og hver R₅ er valgfritt substituert med én eller flere R₇;

R₃ og R₄ er hver uafhængig valgt ved hver forekomst fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-
25 alkenyl og C₂-C₆-alkynyl;

L er C₃-C₆-alkylen, C₃-C₆-alkenylen eller C₃-C₆-alkynylen og er valgfritt substituert med én eller flere R₇;

```
j = 0;
```

```
k = 0;
```

```
30      m = 1;
```

n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og

— viser til en karbon-karbon-enkelt- eller dobbeltbinding,

Y er -C(R''), R' og R'' tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en aryl- eller heteroarylring, som valgfritt kan være substituert med én eller flere R₂;

hver R₆ og R₇ er uavhengig valgt ved hver forekomst fra halogen, hydroksy, amino, -CF₃, -CN, -N₃, -NO₂, -C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl og C₂-C₆-haloalkynyl.

2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, hvor Y er -C(R''), og R' og R'' tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner et fenyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere R₂;

A er C₁-C₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₅-C₆-karbocyklus eller heterocyklus omfattende 5 til 6 ringatomer, og er valgfritt substituert med én eller flere R₆;

R₅ er C₃-C₆-karbocyklus eller heteroaryl, og er valgfritt substituert med én eller flere R₇;

hver R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, amino, -CN, -N₃, -CF₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl og eller C₂-C₆-haloalkynyl; -(CH₂)_j-L-(CH₂)_k- er -(CH₂)₄-; og

R₃ er hydrogen.

3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, hvor R₅ er cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, eller imidazolyl, som hver valgfritt kan være substituert med én eller flere R₇.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, hvor R' og R'' sammen danner et valgfritt substituert aryl.

5. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, valgt fra de følgende:

(24) tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(26) Cyklopentyl-(2R,6S, 13aS, 14aR, 16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(33) ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-6-(pyrimidin-4-karboksamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid;

(34) ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamido)-5,16-di-okso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid;

(35) ((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Cyklopropylsulfonyl)-6-(2-hydroksy-2-metylpropanamido)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-14a-karboksamid;

(37) Cyklopentyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-(2-fluorofenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbamat;

(38) tert-Butyl-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-2-(2,9-difluorofenantridin-6-yloksy)-5,16-diokso-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-heksadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat;

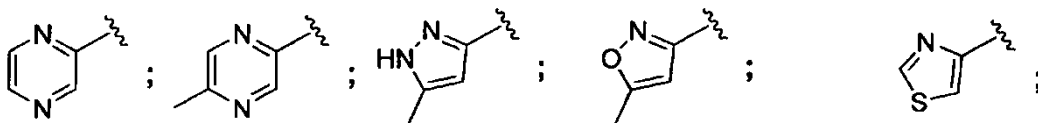
(39) tert-Butyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]-diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat;

(40) Cyklopentyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-14a-(cyklopropylsulfonylkarbamoyl)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]-diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat; og

(41) tert-Butyl-(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-5,16-diokso-2-(fenantridin-6-yloksy)-14a-(tiofen-2-ylsulfonylkarbamoyl)oktadekahydrocyklopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]-diazacyklopentadecin-6-ylkarbammat.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon i et individ.

7. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor A er valgt fra de følgende grupper, hvor hver group valgfritt kan være substituert med én eller flere R₆:



20

