



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 076**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08732099 .0**  
96 Fecha de presentación : **13.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2121696**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **15.03.2007 US 894999 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.04.2011**

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**  
**Route 206 And Province Line Road**  
**Princeton, New Jersey 08543-4000, US**

72 Inventor/es: **Hewawasam, Piyasena y**  
**Tu, Yong**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 076 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos para el tratamiento de la hepatitis C.

5 **Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano principal, que infecta de forma estimada a 170 millones de personas en todo el mundo - aproximadamente cinco veces el número de personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Laner, G. M.; Walquer, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52).

El VHC es un virus de ARN de hebra positiva. En base a una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y a la amplia similitud en la región 5' no traducida, el VHC se ha clasificado como un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de hebra positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto ininterrumpido simple.

En todo el genoma del VHC se encuentra heterogeneidad considerable dentro de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos codificada. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución en todo el mundo, y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC se mantiene esquiva a pesar de numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos en la patogénesis y la terapia.

El genoma de ARN del VHC de hebra simple tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un marco de lectura abierto (ORF) simple que codifica una poliproteína grande simple de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en sitios múltiples mediante proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) tiene lugar por medio de dos proteasas virales. Se cree que la primera de ellas es una metaloproteasa y escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N terminal de NS3 (también denominada proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores aguas abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios NS4A-NS4B, NS4BNS5A, NS5A-NS5B restantes. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasas virales. La formación de complejos de la proteína NS3 con NS4A parece ser necesaria para los eventos de procesamiento, mejorando la eficacia proteolítica de todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente del ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B del VHC está descrita en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides" Bressanelli; S. y col., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y en DeFrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242.

Los documentos WO 2007/143521, WO 2007/140109, WO 2007/136982, WO 2007/033032 y WO 2007/140200 dan a conocer compuestos de indolobenzazepina condensada con ciclopropilo que tienen actividad frente al VHC y que son útiles en el tratamiento de pacientes con VHC. El documento WO 2006/020082 da a conocer compuestos de indol que inhiben la replicación del VHC y que son, por consiguiente, útiles para tratar la infección por VHC.

En la actualidad, la terapia más eficaz para VHC usa una combinación de interferón alfa y ribavirina, que da como resultado una eficacia sostenida en el 40% de los pacientes. (Poynard, T. y col. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Resultados clínicos recientes demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia (Zeuzem, S. y col. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que incluyen combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no presentan una reducción sostenida en la carga viral. Por consiguiente, hay una necesidad clara e importante de desarrollo de productos terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

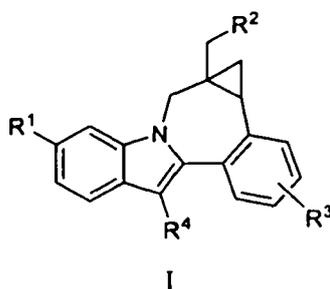
# ES 2 357 076 T3

La invención se refiere a los compuestos de fórmula I:

5

10

15



en la que:

20

R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

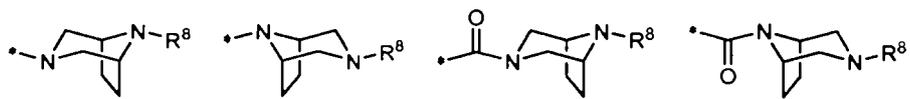
R<sup>2</sup> es hidroxilo, alcoxi, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), OCON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>) o N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>); o

25

R<sup>2</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes alquilo; o

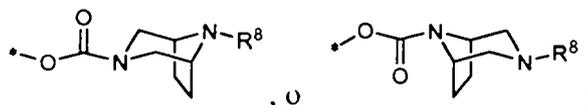
R<sup>2</sup> es

30



35

40



45

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxilo, benciloxi o alcoxi;

R<sup>4</sup> es cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

50

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

55

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo;

60

R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes alquilo;

65

R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo;

## ES 2 357 076 T3

R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo; o

N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>) tomado junto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquilo)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes alquilo;

R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo o alquilCO; y

R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

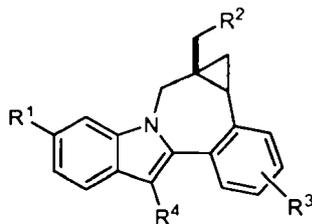
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>3</sup> es metoxi.

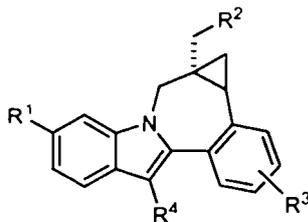
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>4</sup> es ciclohexilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>6</sup> es (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I según la siguiente estereoquímica.



Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I según la siguiente estereoquímica.



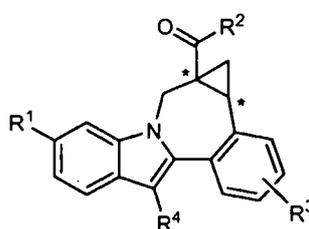
Puede utilizarse cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>, independientemente del alcance de cualquier otra instancia de una variable.

A menos que se especifique de otra manera, estos términos tienen los siguientes significados. “Alquilo” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 átomos de carbono. “Alqueno” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un enlace doble. “Cicloalquilo” significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 átomos de carbono. “Hidroalquilo”, “alcoxi” y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. “Haloalquilo” y “haloalcoxi” incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo monohalo sustituidos a alquilo perhalo sustituidos. “Ariilo” incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los términos parentéticos y multiparentéticos están destinados a aclarar las relaciones de enlaces a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad

fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden prepararse según técnicas orgánicas comunes utilizando reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véase, por ejemplo, el compuesto siguiente). La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluidos enantiómeros y diastereómeros, así como las mezclas de estereoisómeros, tales como los racematos. Algunos estereoisómeros pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos y productos intermedios relacionados pueden separarse en isómeros individuales siguiendo procedimientos comúnmente conocidos en la técnica. El uso de cuñas o líneas paralelas en las representaciones de las estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas tiene exclusivamente la intención de indicar la estereoquímica relativa y no debe interpretarse como que implica la asignación estereoquímica absoluta.



#### *Procedimientos sintéticos*

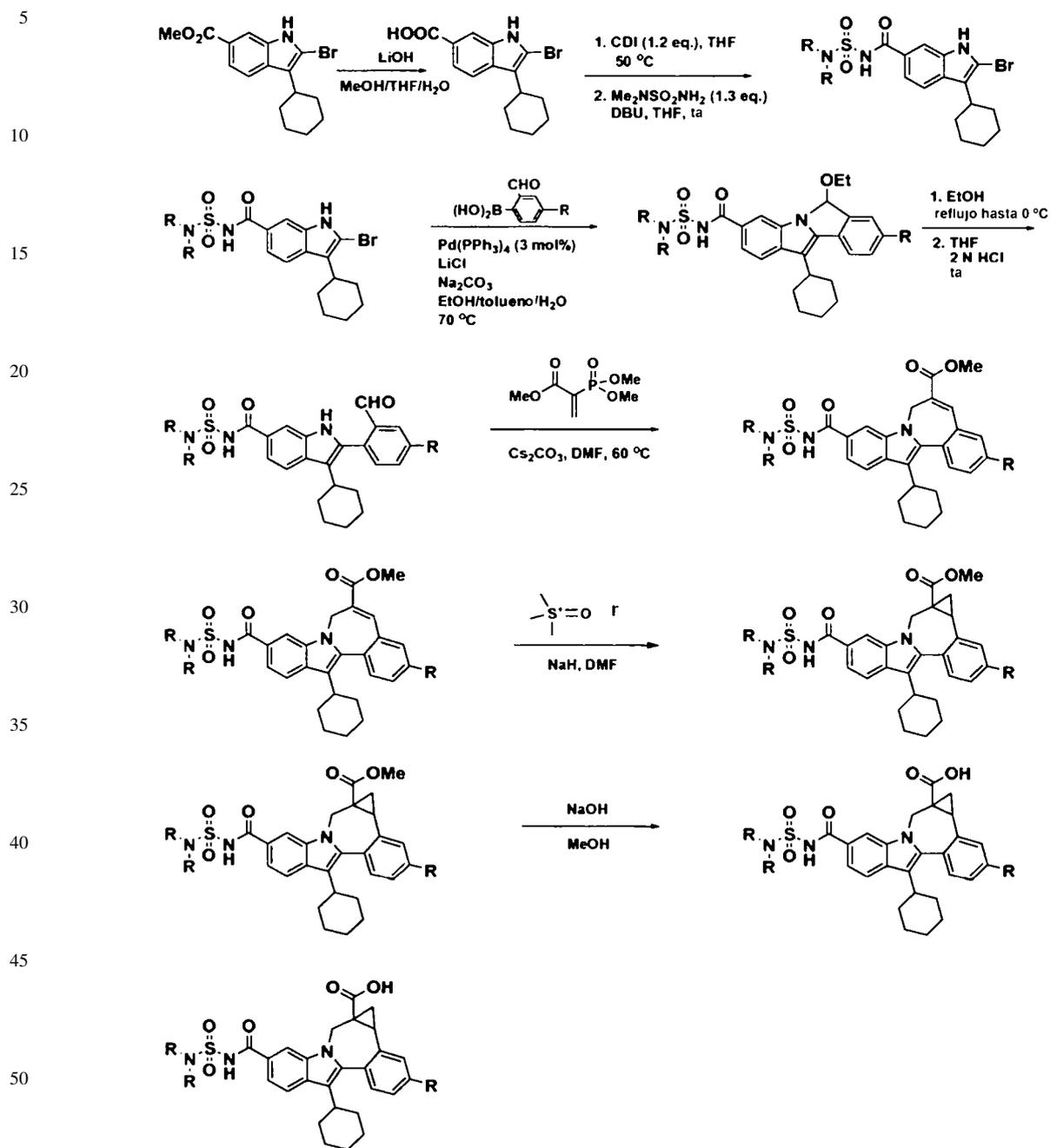
Los compuestos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluidos los que se describen a continuación. Algunos reactivos y productos intermedios son conocidos en la técnica. Otros reactivos y productos intermedios pueden prepararse por medio de procedimientos conocidos en la técnica utilizando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R" numerados) utilizadas para describir la síntesis de los compuestos sólo tienen la intención de ilustrar la manera de preparar y no deben confundirse con las variables utilizadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas utilizadas en los esquemas siguen por lo general las convenciones utilizadas en la técnica.

El 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo puede hidrolizarse a ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indole-6-carboxílico (Véase Esquema 1). Este compuesto puede condensarse con una diversidad de sulfonilureas, usando por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol en combinación con 1,R-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en THF anhidro. Las acilsulfamidas resultantes pueden someterse a reacciones de acoplamiento conocidas con una diversidad de ácidos o ésteres 2-formilborónicos, usando por ejemplo, condiciones de acoplamiento de Suzuki, para proporcionar intermedios hemiaminales cíclicos del tipo representado. Estos compuestos pueden convertirse en derivados de indolobenzazepinas por medio de tratamiento con 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo bajo influencia de carbonato de cesio en DMF a través de las reacciones consecutivas de Michael y Horner Emmons.

Los derivados de ésteres ciclopropílicos condensados relacionados pueden prepararse por medio de procedimientos conocidos en la técnica, incluido el tratamiento del éster de indolobenzazepina con yoduro de trimetil sulfoxonio bajo condiciones fuertemente básicas en DMSO. El resto de éster alifático residual en los ciclopropanos condensados resultantes puede hidrolizarse y los ácidos producto pueden condensarse con una diversidad de piperazinas con puentes alquílicos. Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropiletil amina en DMSO pueden dar carboxamidas de piperazina con puentes alquílicos.

ES 2 357 076 T3

Esquema 1



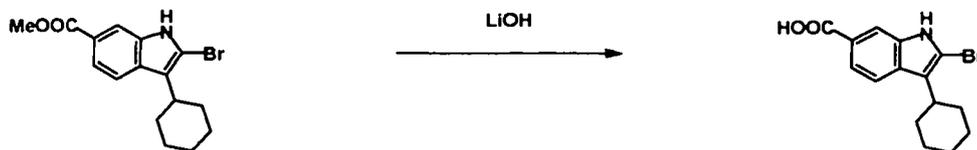
## ES 2 357 076 T3

Un intermedio útil para la síntesis de algunos compuestos de la invención implica la preparación del terc-butil éster de indolobenzazepina que se muestra en el Esquema 3.

5

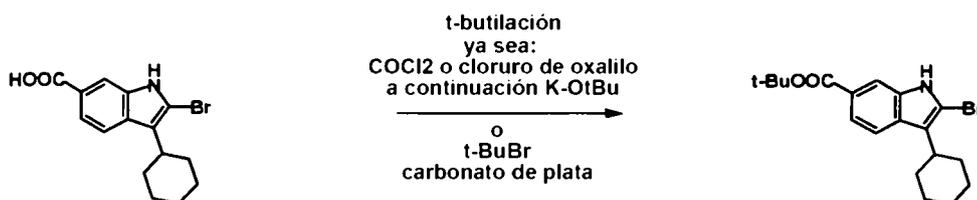
Esquema 3

10



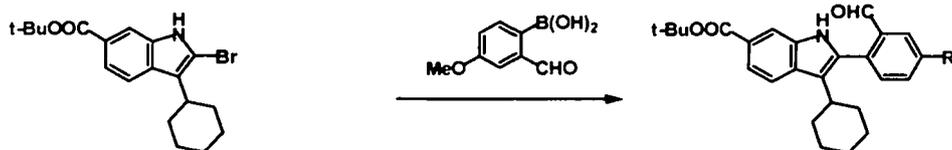
15

20



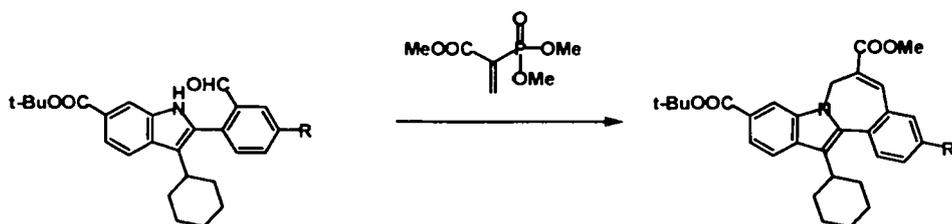
25

30



35

40

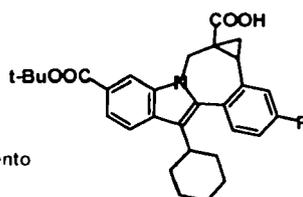


45

1) Ciclopropanación



2) Hidrólisis básica cat. selectiva (NaOH, MeOH, ac) con calentamiento



50

55

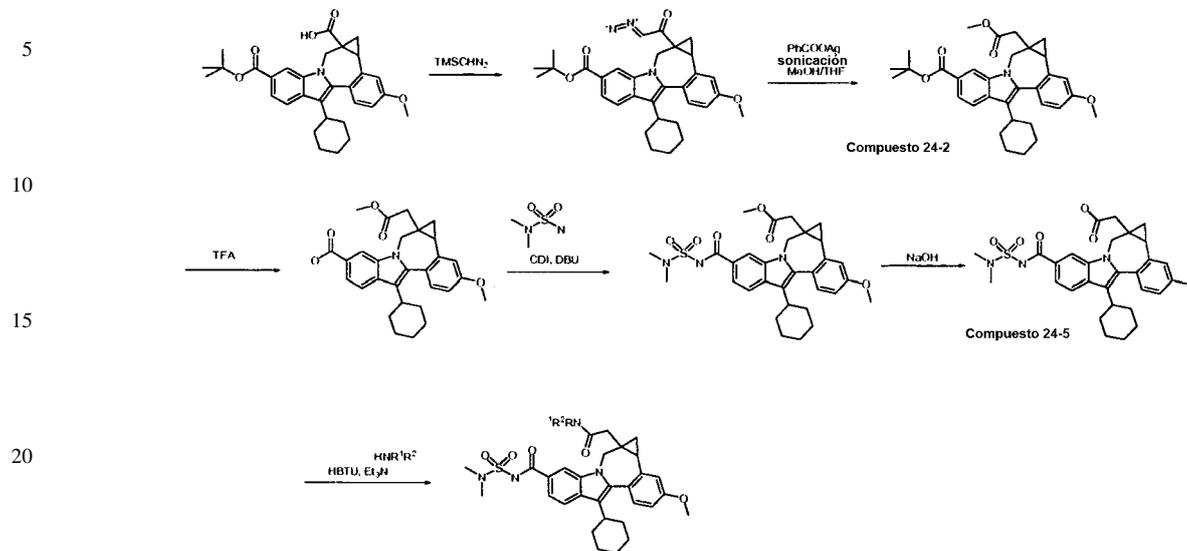
Esta metodología implica la hidrólisis básica catalizada del metiléster de indol mostrado, seguida por su reacción con ya sea cloruro de tionilo y butóxido terciario de potasio, o alquilación con carbonato de plata y bromuros de butilo terciario. El compuesto resultante puede transformarse mediante química análoga en el descrito anteriormente para proporcionar el éster mixto de indolobenzazepina mostrado anteriormente. Como se muestra en el Esquema 3a, el intermedio ácido puede transformarse en los compuestos de la invención.

60

65

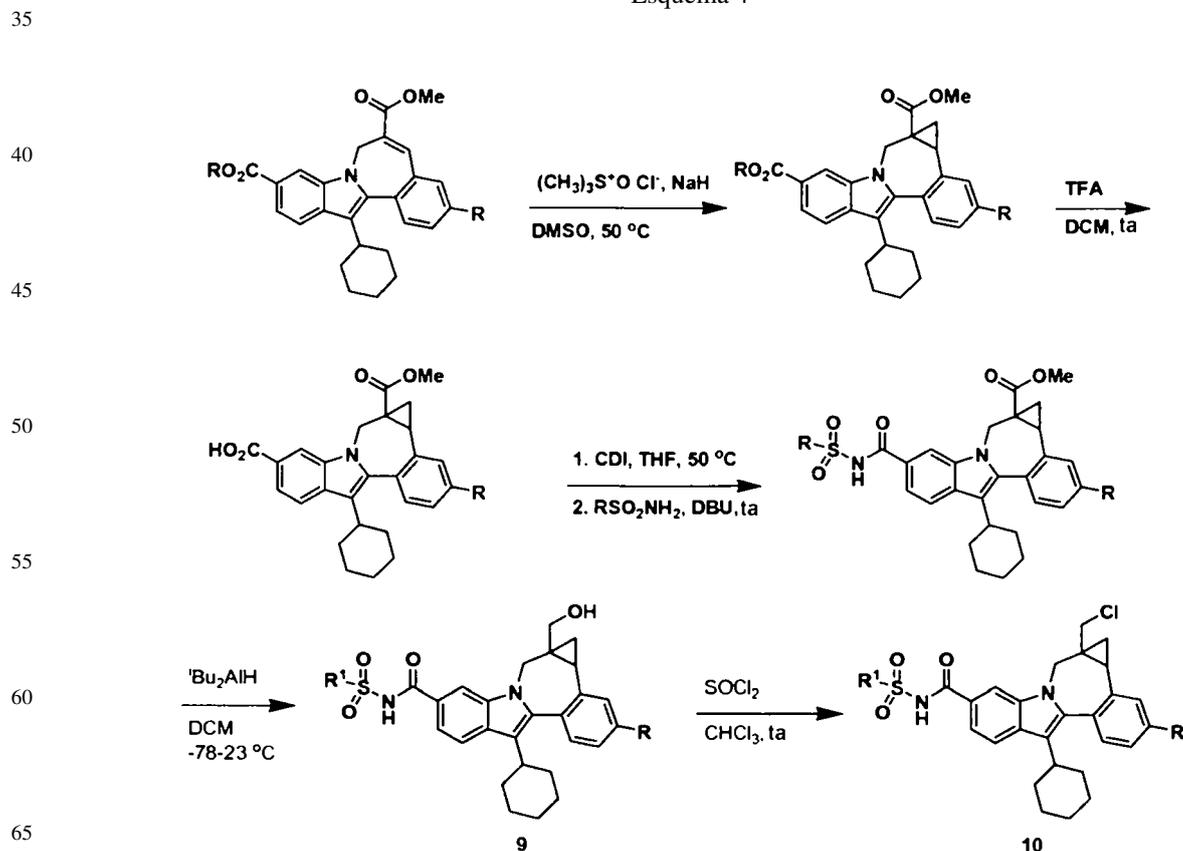
ES 2 357 076 T3

Esquema 3a



Estos intermedios son útiles en un procedimiento alternativo que puede utilizarse para la preparación de compuestos acilsulfamida y acilsulfonamida de la invención, como se muestra en el Esquema 4. La ciclopropanación de un intermedio t-butiléster de indolobenzazepina y la posterior escisión del grupo t-butiléster puede generar el ácido que puede acoplarse a una diversidad de sulfonamidas y sulfonilureas. La reducción del éster proporciona un alcohol que puede proporcionar compuestos de la invención, como se muestra en el esquema 4a, o la posterior transformación del alcohol proporciona un cloruro primario que se puede transformar a través de las reacciones de desplazamiento en los compuestos de la invención, como se muestra en el esquema 4b.

Esquema 4



## ES 2 357 076 T3

### Etapa 3

#### Preparación de acilsulfamidas y acilsulfonamidas 8

5 Como se muestra en el esquema 2, se calentó una mezcla del ácido 7 (1 equivalente) y carbonildiimidazol (1,5 equivalentes) en THF an. a 50°C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta ta. A continuación se añadieron de manera consecutiva 1 equivalente de sulfamida ( $R^1 = NR_2$ ) o sulfonamida ( $R^1 =$  alquilo o arilo) y DBU (2 equiv). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Tras el tratamiento ácido acuoso, se purificó el producto bruto aislado por HPLC prep. dando los compuestos 8.

10

### Etapa 4

#### Reducción del grupo metiléster de 8 al correspondiente alcohol 9

15

Se añadió una disolución de hidruro de diisobutil aluminio (disolución al 20% en peso en tolueno, 5-10 equivalentes) a una disolución fría (-78°C) en agitación del compuesto 8 en DCM an. bajo nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta y se mantuvo durante 3 horas. La reacción se inactivó con NaOH 1N y se acidificó con HCl 1N, posteriormente se extrajo con DCM. El producto bruto aislado se purificó por medio de cromatografía en columna de resolución rápida dando el alcohol 9 puro deseado.

20

### Etapa 5

#### Conversión de alcoholes 9 a los correspondientes cloruros 10

Se trató una disolución del alcohol 5 (1 equivalente) en cloroformo con cloruro de tionilo (5-10 equivalentes) a ta durante 2 a 3 horas. La evaporación del exceso de cloruro de tionilo y cloroformo proporcionó los cloruros 6 deseados, que se usaron sin otra purificación.

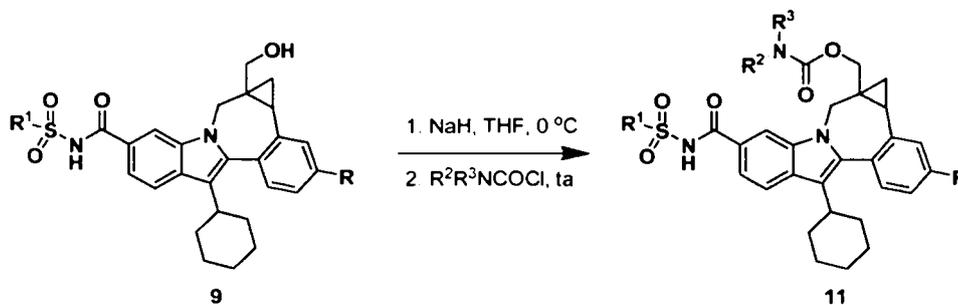
30

Los análogos de carbamato 11 se prepararon como se muestra en el Esquema 4a por medio de la desprotonación del grupo alcohol 9 con NaH seguida por la adición del cloruro de dialquilaminocarbonilo correspondiente.

35

Esquema 4a

40



55

60

65

65

# ES 2 357 076 T3

Los análogos de aminometilo 12 se prepararon como se muestra en el Esquema 4b calentando el compuesto 10 con la amina correspondiente en presencia de trietilamina en DMF.

5

Esquema 4b

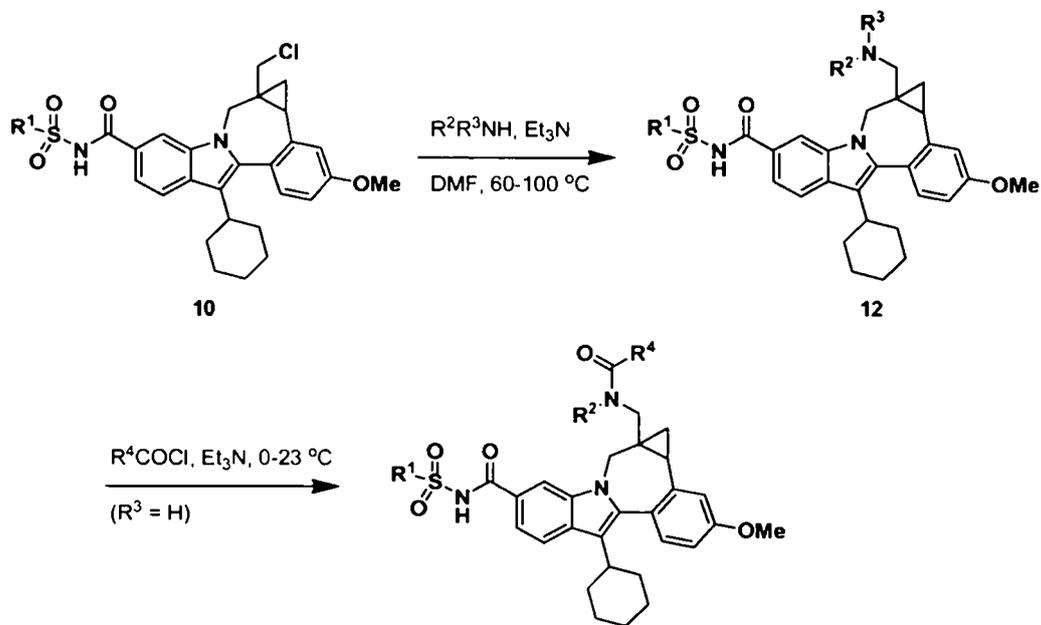
10

15

20

25

30



Algunos ejemplos existen como mezclas estereoisoméricas. La invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos. Los procedimientos para separar las mezclas estereoisoméricas son bien conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, cromatografía con fluidos supercríticos (SFC) preparativa quiral y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) quiral. Un ejemplo utilizando este enfoque se muestra en el esquema 5.

40

Esquema 5

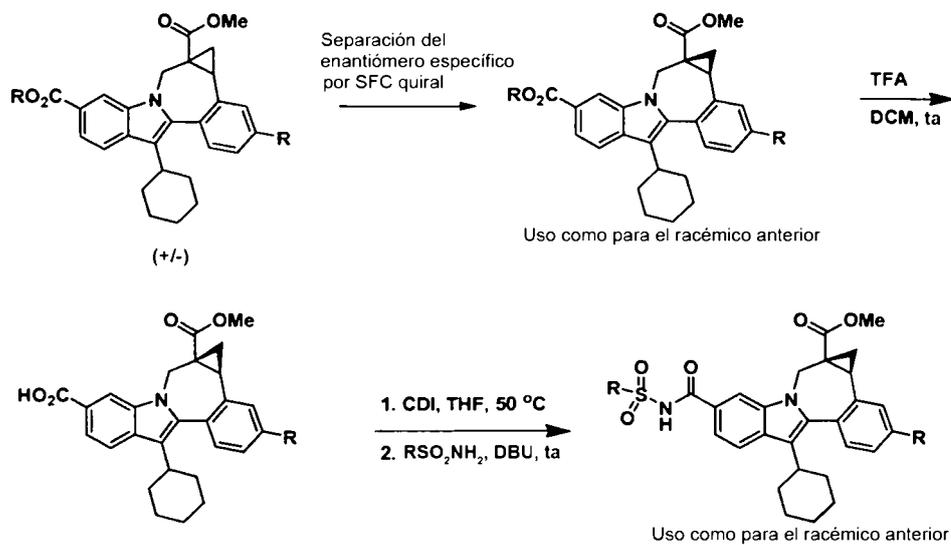
45

50

55

60

65



## ES 2 357 076 T3

Otro procedimiento para lograr tales separaciones implica la preparación de mezclas de diastereoisómeros que pueden separarse utilizando una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de este enfoque se muestra a continuación (Esquema 6).

5

Esquema 6

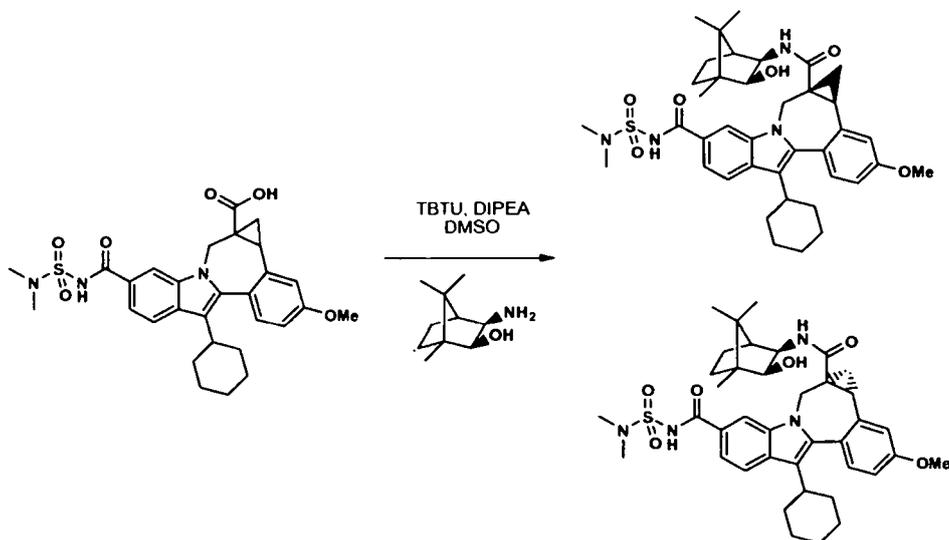
10

15

20

25

30



Diastereómeros separados por HPLC de fase inversa

35

Algunas amidas diastereoméricas pueden separarse usando HPLC de fase inversa. Después de la hidrólisis, los ácidos ópticamente activos resultantes pueden acoplarse con derivados piperazina puentados (Esquema 6). Por ejemplo, puede usarse tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropiletil amina en DMSO para dar las carboxamidas de piperazina con puentes alquílicos. También pueden usarse otros procedimientos convencionales de acoplamiento de aminas ácidas para dar las carboxamidas ópticamente activas.

40

Esquema 6

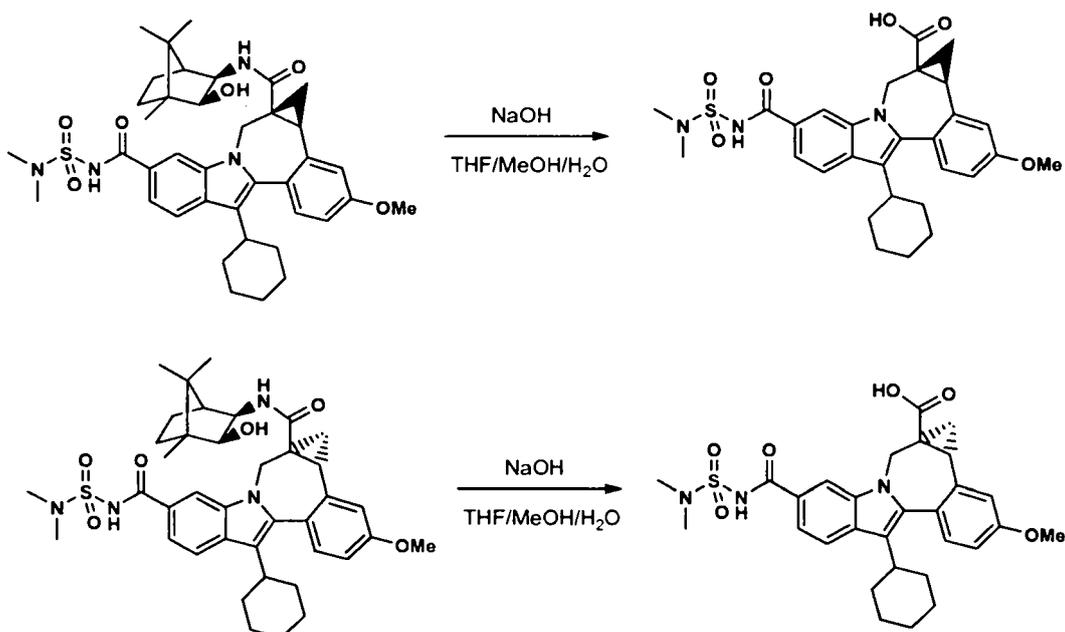
45

50

55

60

65



## ES 2 357 076 T3

### Procedimientos biológicos

Los compuestos mostraron actividad contra NS5B de VHC, según se determina por medio de los siguientes ensayos de RdRp de VHC.

*Clonación, expresión y purificación de RdRp de NS5B de VHC.* Se clonó el ADNc que codifica la proteína NS5B de VHC, genotipo 1b, en el vector de expresión pET21a. La proteína se expresó con un truncamiento C-terminal de 18 aminoácidos para potenciar la solubilidad. Se usó la línea celular competente de *E. coli* BL21 (DE3) para la expresión de la proteína. Los cultivos se hicieron crecer a 37°C durante aproximadamente 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron hasta 20°C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina fresca a una concentración final de 50 µg/ml y las células se cultivaron durante la noche a 20°C.

Se lisaron los sedimentos celulares (3 l) para la purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, Triton X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, dextranribonucleasa I 15 µg/ml y comprimidos de inhibidor de proteasas Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron utilizando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra se sometieron a ultrasonido alícuotas del lisado en hielo utilizando una micropunta unida a un sonicador Branson. Los lisados sometidos a ultrasonido se centrifugaron a 100.000 x g durante 1 hora a 4°C y se filtraron a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

La proteína se purificó utilizando tres etapas de cromatografía secuencial: heparina Sepharose CL-6B, poliU Sepharose 4B e Hitrap SP Sepharose (Pharmacia). Los tampones de cromatografía eran idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl<sub>2</sub> ni inhibidor de proteasas, y la concentración de NaCl del tampón se ajustó según los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5 a 50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima era >90%, basándose en un análisis SDS-PAGE. La enzima se separó en alícuotas y se conservó a -80°C.

*Ensayo enzimático convencional de RdRp de NS5B de VHC.* Los ensayos de RdRp de VHC de genotipo 1b se realizaron en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Costar 3912). El tampón de ensayo estaba compuesto de Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de ARNasa 1,6 U (Promega N2515), BSA 0,1 mg/ml (Promega R3961) y glicerol al 2%. Todos los compuestos se diluyeron en serie (3 veces) en DMSO y se volvieron a diluir en agua de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. Se usó la enzima RdRp de VHC de genotipo 1b a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde de poliA a 6 nM, y se usó un cebador oligo-dT12 biotinilado a una concentración final de 180 nM. El molde se obtuvo en el mercado (Amersham 27-4110). El cebador biotinilado fue preparado por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 µCi (UTP total 0,29 µM). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de la enzima, se incubaron a 30°C durante 60 min, y se detuvieron mediante la adición de 25 µl de EDTA 50 mM que contenía esferas SPA (4 µg/µl, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en un contador Packard Top Count NXT después de una incubación de más de 1 hora a temperatura ambiente.

*Ensayo enzimático modificado de RdRp de NS5B de VHC.* Se realizó un ensayo enzimático modificado fundamentalmente como se describe en el ensayo enzimático convencional excepto por lo siguiente: el cebador oligo-dT12 biotinilado se capturó previamente sobre esferas SPA revestidas de estreptavidina mezclando el cebador y las esferas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. El cebador sin unir se eliminó después de una centrifugación. Las esferas unidas al cebador se resuspendieron en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5 y se utilizaron en el ensayo a las concentraciones finales de cebador 20 µM y esferas 0,67 µg/µl. Orden de la adición en el ensayo: la enzima (14 nM) se añadió al compuesto diluido, seguido por la adición de una mezcla de molde (0,2 nM), 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µM) y las esferas unidas al cebador, para iniciar la reacción; las concentraciones indicadas son las finales. Se dejó que las reacciones tuvieran lugar durante 4 horas a 30°C.

Se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos utilizando siete [I] diferentes. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon a partir de la inhibición usando la fórmula:

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

*Preparación del ensayo FRET.* Para realizar el ensayo de selección de VHC FRET se utilizaron placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani y col., Anal. Biochem., 1996, 240, 60-67) contiene un donador de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido, y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido es extinguida por la transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donador y el aceptor, pero como la NS3 proteasa escinde el péptido, los productos se liberan de la extinción por RET y la fluorescencia del donador se hace evidente. El reactivo de ensayo se preparó de la siguiente manera: 5X células de reactivo de lisis de cultivos celulares de luciferasa de Promega (N° E153A) diluidas hasta 1X con dH<sub>2</sub>O, se añadió NaCl hasta 150 mM final, y el péptido FRET se diluyó hasta 20 µM final a partir de una disolución madre de concentración 2 mM.

## ES 2 357 076 T3

5 Para preparar las placas, las células de replicón de VHC, con o sin un gen indicador de luciferasa de Renilla, se trataron con tripsina y se colocaron en cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos, añadiendo los compuestos de prueba valorados en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto de control (inhibidor de proteasas de VHC), y la fila inferior contenía células sin compuesto. A continuación se colocaron las placas en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37°C.

10 *Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de prueba descritos anteriormente (“Preparación del ensayo FRET”) en diversos momentos, se retiró la placa y se añadió una disolución de azul Alamar (Trek Diagnostics, N° 00-100) por pocillo como una medida de la toxicidad celular. Después de realizar una lectura en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y posteriormente se utilizaron para el ensayo FRET mediante la adición de 30 ul del reactivo de ensayo del péptido FRET descrito anteriormente (“Preparación del ensayo FRET”) por pocillo. La placa se colocó a continuación en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a 340 de excitación/490 de emisión, en el modo automático durante 20 ciclos, y se realizó la lectura de las placas en modo cinético. De forma típica, la señal frente al ruido utilizando un análisis de criterio de valoración después de las lecturas fue de al menos tres veces. Como alternativa, después de la lectura del azul Alamar, las placas se aclararon con PBS, se añadieron 50 ul de DMEM (con alto contenido de glucosa) sin rojo fenol y a continuación se utilizaron las placas para el ensayo de luciferasa usando el sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo de Promega.

20 El análisis de los compuestos se determinó mediante la cuantificación de la inhibición relativa del replicón de VHC y de los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, se ajustaron las señales medias de fluorescencia de azul Alamar de los pocillos de control como 100% no tóxico. Las señales individuales en cada pocillo de prueba del compuesto se dividieron a continuación por la media de la señal de control y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de citotoxicidad. Para calcular los valores de inhibición del replicón de VHC se obtuvo un valor medio de fondo a partir de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad del inhibidor de proteasas de VHC al final del periodo de ensayo. Estos números fueron similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin estimular.

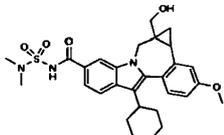
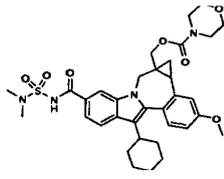
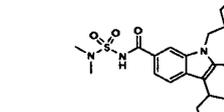
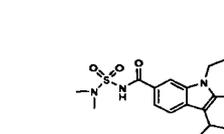
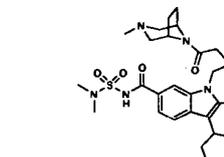
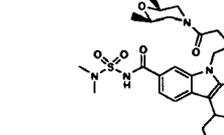
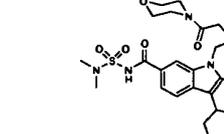
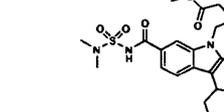
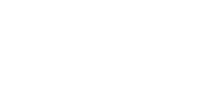
30 Los números del fondo se restaron posteriormente de la señal media obtenida a partir de los pocillos control y este número se utilizó como 100% de actividad. Las señales individuales en cada pocillo de prueba del compuesto se dividieron a continuación por la media de los valores de control después de restar el fondo y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Se calcularon los valores de CE<sub>50</sub> para una valoración del inhibidor de proteasas como la concentración que provocó una reducción del 50% en la actividad luciferasa o FRET. Los dos números generados para la placa del compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y el porcentaje de actividad se utilizaron para determinar los compuestos de interés para su posterior análisis.

35 Los datos representativos para los compuestos se indican en la Tabla 1

40 (Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 357 076 T3

TABLA 1

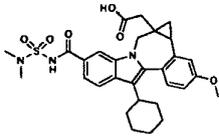
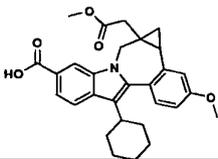
Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
<p>5</p> 	B	B
<p>10</p> 	B	B
<p>15</p> 	B	B
<p>20</p> 	B	B
<p>25</p> 	B	B
<p>30</p> 	C	B
<p>35</p> 	B	B
<p>40</p> 	B	B
<p>45</p> 	B	C
<p>50</p> 	B	C
<p>55</p> 	B	C

60

65

# ES 2 357 076 T3

TABLA 1 (continuación)

Estructura	CI50	CE50
<div style="text-align: center;">  </div>	B	A
<div style="text-align: center;">  </div>	B	B
<p>A &gt;0,5 a 1,0 <math>\mu\text{M}</math>; B 0,001 <math>\mu\text{M}</math> – 0,5 <math>\mu\text{M}</math>, C &gt;0,12 <math>\mu\text{M}</math> pero no se determinó un valor exacto; los valores de <math>\text{CI}_{50}</math> se determinaron utilizando el protocolo de preincubación. Los valores de <math>\text{CE}_{50}</math> se determinaron utilizando el ensayo FRET.</p>		

## Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

Los compuestos demuestran actividad contra NS5B de VHC y pueden ser útiles para el tratamiento del VHC y de la infección por VHC. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende además un compuesto que tiene actividad anti-VHC.

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón. Otro aspecto de la invención es en el que el interferón se selecciona de interferón alfa-2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa-2A e interferón tau linfoblastoide.

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina. Otro aspecto de la invención es en el que la ciclosporina es la ciclosporina A.

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona del grupo que consiste en interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T auxiliares de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para inhibir la función del replicón de VHC, que comprende poner el replicón de VHC en contacto con un compuesto o con una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC, que comprende poner la proteína NS5B de VHC en contacto con un compuesto o con una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para tratar una infección de VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra forma de realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón de HCV. En otra forma de realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B de HCV.

## ES 2 357 076 T3

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para tratar una infección de VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, junto con (antes, después o al mismo tiempo) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

En una forma de realización el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón.

En otra forma de realización el interferón se selecciona de interferón alfa-2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa-2A e interferón tau linfoblastoide.

En otra forma de realización el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

En otra forma de realización la ciclosporina es la ciclosporina A.

En otra forma de realización el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T auxiliares de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En otra forma de realización el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

En otra forma de realización el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de la diana en el ciclo de vida del VHC diferente de la proteína NS5B de VHC.

“Terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio valioso al paciente, según el criterio de los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

“Paciente” significa una persona infectada por el virus VHC y adecuada para la terapia, según el criterio de los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC. “Tratamiento”, “terapia”, “régimen”, “infección por VHC” y los términos y expresiones relacionados se utilizan según el criterio de los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

Los compuestos de la presente invención se administran en general como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio valioso al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos conocidos habitualmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones incluyen todas las formas líquidas y sólidas habituales, incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y disoluciones. Las composiciones se preparan utilizando técnicas de formulación habituales y por lo general se usan excipientes convencionales (tales como agentes ligantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) para las composiciones.

Las composiciones sólidas normalmente se formulan en unidades de dosificación y resultan de preferencia las composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 hasta 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase utilizados de modo clínico. De forma típica, esto es 0,25-1000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas están normalmente en intervalos de unidades de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de monodosis de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificación son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase utilizados de modo clínico. De forma típica, esto es 1-100 mg/ $\mu$ l.

La invención incluye todos los modos convencionales de administración; resultan de preferencia los procedimientos orales y parenterales. En general, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes utilizados de modo clínico. De forma típica, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal diarios. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por el médico utilizando un criterio médico sólido.

La invención también incluye procedimientos en los que el compuesto se administra en una terapia de combinación. Es decir, el compuesto puede utilizarse junto, pero de manera separada, con otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto en general se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diarios, junto con otros agentes. Los otros agentes se administrarán en general en las cantidades que se usan de modo terapéutico. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por el médico utilizando un criterio médico sólido.

## ES 2 357 076 T3

Algunos ejemplos de compuestos adecuados para las composiciones y los procedimientos se presentan en la Tabla 2.

TABLA 2

Nombre de la marca	Tipo de inhibidor o diana	Empresa suministradora
Omega IFN	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Phanna KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirina	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- $\alpha$ 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
Albuferon- $\alpha$	albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA

## ES 2 357 076 T3

TABLA 2 (continuación)

Nombre de la marca	Tipo de inhibidor o diana	Empresa suministradora
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San.Diego, CA
Civacir	inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A y Zadaxin	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirina	inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidina	profármaco de rivabirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

## ES 2 357 076 T3

TABLA 2 (continuación)

Nombre de la marca	Tipo de inhibidor o diana	Empresa suministradora
Zadazim	inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN-β1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN-β y EMZ701	IFN-β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulin (T67)	inhibidor de β-tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir	NS3 serina proteasa	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/
(VX-950, LY-5703 10)	inhibidor	Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN-α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	inhibidor de NS5B replicasa	Wyeth / Viropharma
NM-283	inhibidor de NS5B replicasa	Idenix / Novartis
GL-59728	inhibidor de NS5B replicasa	Gene Labs / Novartis
GL-60667	inhibidor de NS5B replicasa	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	inhibidor de NS5B replicasa	Gilead
PSI 6130	inhibidor de NS5B replicasa	Roche

55

60

65

# ES 2 357 076 T3

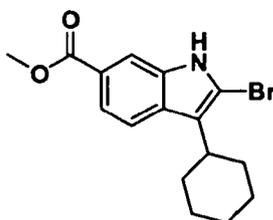
TABLA 2 (continuación)

Nombre de la marca	Tipo de inhibidor o diana	Empresa suministradora
R1626	inhibidor de NS5B replicasa	Roche
SCH 503034	inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
NIM811	inhibidor de ciclofilina	Novartis
Suvus	azul de metileno	Bioenvision
Multiferon	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	agonista de TLR9	Coley
Interferon- $\beta$	Interferón- $\beta$ -1a	Serono
Zadaxin	inmunomodulador	Sciclone
Compuestos de pirazolopirimidina y sales del doc. WO-2005047288 del 26 de mayo de 2005	inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Metil adenosina	inhibidor de NS5B replicasa	Merck
GS-9132 (ACH-806)	inhibidor de VHC	Achillion / Gilead

## Descripción de formas de realización específicas

A menos que se especifique de otra manera, los datos analíticos de CLEM en los siguientes intermedios y ejemplos se adquirieron usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de parada: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Concentración inicial: B al 0% a menos que se indique de otra manera; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/ H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Columna A: Phenomenex C18, 10  $\mu$ , 4,6 x 50 mm; Columna B: Phenomenex C18, 10  $\mu$ , 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex C1 8, 10  $\mu$ , 4,6 x 50 mm; Columna D: Phenomenex Lina C18, 5  $\mu$  3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex C18, 5  $\mu$ , 4,6 x 50 mm.

### Intermedio 1

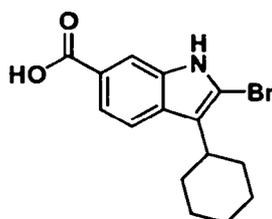


*Metiléster del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico.* Se añadió tribromuro de piridinio recientemente recristalizado (recristalización a partir de AcOH caliente (5 ml por 1 g), se aclaró con AcOH frío y se secó bajo alto vacío sobre KOH) en porciones (durante 10 min) a una disolución en agitación de 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (60 g, 233 mmol) (preparado utilizando los procedimientos descritos en el documento WO2004/065367) en CHCl<sub>3</sub>/THF (1:1, 1,25 l) a 2°C. La disolución de reacción se agitó a 0-5°C durante 2,5 h, y se lavó con NaHSO<sub>3</sub> ac. sat. (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El aceite rojo resultante se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se concentró. El sólido rosa resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O (200 ml) tratado con hexanos (300 ml) y se concentró parcialmente. Los sólidos se recogieron por filtración y se aclararon con hexanos. El licor madre se concentró hasta sequedad y se repitió el procedimiento. Los sólidos se combinaron dando metiléster del ácido 2-

## ES 2 357 076 T3

bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico, (64 g, 190 mmol, 82%) como un sólido rosa esponjoso, que se usó sin otra purificación. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (s a, 1H), 8,03 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 1,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,82 (tt,  $J = 3,7, 11,7$  Hz, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 7H), 1,50 - 1,27 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,2, 135,6, 130,2, 123,1, 120,8, 120,3, 118,7, 112,8, 110,7, 52,1, 37,0, 32,2(2), 27,0(2), 26,1. CLEM: m/e 334 (M-H) $^-$ , tiempo de ret. 3,34 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

### Intermedio 2

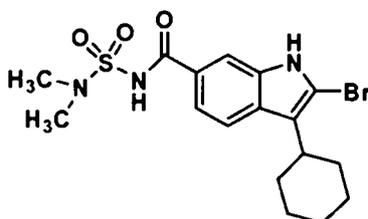


Ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico. Se calentó una disolución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (20 g, 60 mmol) y LiOH (3,8 g, 160 mmol) en MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1:1, 300 ml) hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/ $\text{H}_2\text{O}$ , se neutralizó con HCl 1M (aproximadamente 160 ml) se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml) y se agitó durante 1 hora a ta. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó dando ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico, (cuant.) que se usó sin otra purificación.

A continuación se describe un procedimiento alternativo que se puede utilizar para dar ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico:

Se calentó una disolución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (117 g, 349 mmol) y LiOH.  $\text{H}_2\text{O}$  (26,4 g, 629 mmol) en MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1:1, 1,8 l) a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/ $\text{H}_2\text{O}$  hasta aproximadamente 2°C, se neutralizó con HCl 1M (aproximadamente 650 ml) (añadido a una velocidad tal que la temperatura no excediera los 5°C), se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 l) y se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron por filtración, se aclararon con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secaron dando el monosolvato del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico con THF, (135,5 g, 345 mmol, 99%) como un sólido amarillo, que se usó sin otra purificación. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,01 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 1,5, 8,8$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 11H), 1,50 - 1,24 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,7, 135,5, 130,7, 122,3, 120,9(2), 118,8, 113,3, 111,1, 67,9(2), 37,0, 32,2(2), 27,0(2), 26,1, 25,5(2). CLEM: m/e 320 (M-H) $^-$ , tiempo de ret. 2,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

### Intermedio 3



2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-indol-6-carboxamida. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol) a una disolución agitada de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (2,03 g, 6,3 mmol) en THF (6 ml) a 22°C. El desprendimiento de  $\text{CO}_2$  fue instantáneo y cuando disminuyó se calentó la disolución hasta 50°C durante 1 hora, a continuación se enfrió hasta 22°C. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (0,94 g, 7,56 mmol) seguida por la adición gota a gota de una disolución de DBU (1,34 g, 8,8 mmol) en THF (4 ml). La agitación continuó durante 24 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La fase de acetato de etilo se lavó con agua y a continuación con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El extracto se concentró hasta sequedad dando el producto del título como una espuma friable de color amarillo pálido, (2,0 g, 74 %, pureza >90%, estimada a partir de la RMN).

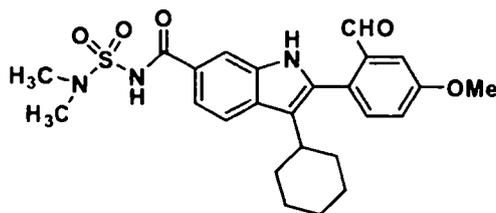
## ES 2 357 076 T3

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 - 1,49 (m, 3 H) 1,59 - 2,04 (m, 7 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 7,57 (dd,  $J=8,42, 1,46$  Hz, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H).

5 A continuación se describe un procedimiento alternativo para la preparación de 2-bromo-3-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-1*H*-indol-6-carboxamida.

10 A un matraz de 1 l, de cuatro bocas, de base redonda, equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura, una entrada de  $\text{N}_2$  y un condensador, bajo  $\text{N}_2$ , se le añadió ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1*H*-indol-6-carboxílico (102,0 g, 0,259 mol) y THF seco (300 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió CDI (50,3 g, 0,31 mol) en porciones. A continuación se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta 30°C, se añadió *N,N*-dimetilaminosulfonamida (41,7 g, 0,336 mol) en una porción seguido por la adición de DBU (54,1 ml, 0,362 mol) gota a gota durante un período de 1 hora. A continuación se agitó la mezcla de reacción a ta durante 20 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1*N* (1:1,2 l). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,5 l) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se filtró la disolución y se concentró en vacío dando el producto bruto (111,0 g). El producto bruto se suspendió en EtOAc (400 ml) a 60°C. A la suspensión se le añadió lentamente heptano (2 l). La suspensión resultante se agitó y se enfrió hasta 0°C. A continuación se filtró. La torta del filtro se aclaró con pequeñas cantidades de heptano y se secó al aire con el sistema de vacío del laboratorio durante 2 días. El producto se recogió como un sólido blanco (92,0 g, 83%). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD, 300 MHz)  $\delta$  7,89 (s, H), 7,77 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J=8,4$  y 1,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,73-2,95 (m, 1H), 1,81-2,05 (m, 8H), 1,39-1,50 (m, 2H);  $m/z$  429 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### Intermedio 4



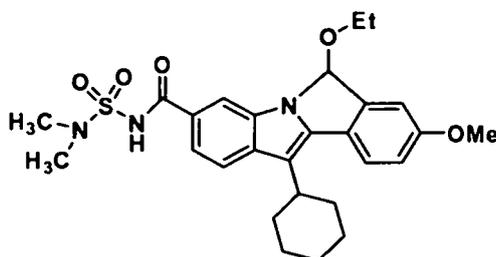
3-Ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1*H*-indol-6-carboxamida. Se agitó una mezcla de 2-bromo-3-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-1*H*-indol-6-carboxamida (4,28 g, 0,01 mol), ácido 4-metoxi-2-formilfenil borónico (2,7 g, 0,015 mol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (41 mg, 0,0001 mol), acetato de paladio (11,2 mg) y carbonato de potasio finamente molido (4,24 g, 0,02 mol) en tolueno (30 ml), a reflujo y bajo nitrógeno durante 30 min, momento en el que el análisis de CL/EM mostró que la reacción estaba completa. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y posteriormente se acidificó con un exceso de HCl diluido. A continuación se recogió la fase de acetato de etilo y se lavó con HCl diluido, agua y salmuera. A continuación se secó la disolución orgánica (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró dando una goma. La goma se diluyó con hexanos (250 ml) y acetato de etilo (25 ml), y la mezcla se agitó durante 20 horas a 22°C, tiempo durante el cual el producto se transformó en un sólido granulado amarillo brillante (4,8 g) que se usó directamente sin otra purificación.

50 A continuación se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de 3-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1*H*-indol-6-carboxamida:

55 A una disolución en suspensión de 2-bromo-3-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-indol-6-carboxamida (54,0 g, 126 mmol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (29,5 g, 164 mmol) y LiCl (13,3 g, 315 mmol) en EtOH/tolueno (1:1, 1 l) se le añadió una disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (40,1 g, 379 mmol) en agua (380 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y a continuación se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (11,3 g, 10,0 mmol). La disolución de reacción se lavó con nitrógeno y se calentó a 70°C (control interno) durante la noche y a continuación se enfrió hasta ta. La reacción se diluyó con EtOAc (1 l) y EtOH (100 ml), se lavó cuidadosamente con HCl acuoso 1*N* (1 l) y salmuera (500 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. Los sólidos residuales se agitaron con  $\text{Et}_2\text{O}$  (600 ml) durante 1 hora y se recogieron por filtración dando, 3-ciclohexil-*N*-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1*H*-indol-6-carboxamida (52,8 g, 109 mmol, 87%) como un polvo amarillo que se usó sin otra purificación.

65 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  11,66 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J=1,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (dd,  $J=2,6, 8,4$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,00 - 1,74 (m, 7H), 1,60 - 1,38 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,7, 158,8, 147,2, 139,1, 134,3, 132,0, 123,4, 122,0, 119,2, 118,2, 114,8, 112,3, 110,4, 109,8, 79,6, 45,9, 37,2(2), 34,7, 32,0 (2), 25,9(2), 24,9. CLEM:  $m/e$  482 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ , tiempo de ret. 2,56 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

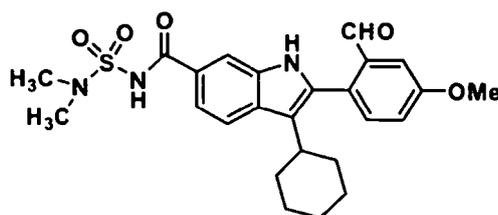
## Intermedio 5



11-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida. A un matraz de 5 l, de cuatro bocas, de base redonda, equipado con un controlador de temperatura, un condensador, una entrada de N<sub>2</sub> y un agitador mecánico, se le cargó tolueno (900 ml), EtOH (900 ml), 2-bromo-3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6-carboxamida (90 g, 0,21 mol), ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (49,2 g, 0,273 mol) y LiCl (22,1 g, 0,525 mol). La disolución resultante se hizo burbujear con N<sub>2</sub> durante 15 min. Se añadió una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,8 g, 0,63 mol) en H<sub>2</sub>O (675 ml) y la mezcla de reacción se hizo burbujear con N<sub>2</sub> durante otros 10 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta 35°C, se añadió lentamente una disolución de HCl 1N (1,5 l). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación de 6 l y se extrajo con EtOAc (2 X 1,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en vacío dando un sólido amarillo, que se trituró con EtOAc al 20% en hexano (450 ml, 50°C hasta 0°C) dando 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (65,9 g) como un sólido amarillo. Pureza por HPLC, 98%.

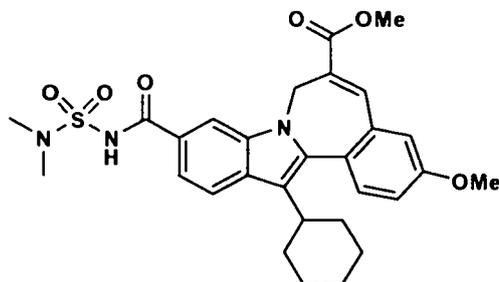
El licor madre de la trituración se concentró en vacío. El residuo se sometió a reflujo con EtOH (50 ml) durante 3 horas. A continuación se enfrió la disolución hasta 0°C. Los precipitados se filtraron y se lavaron con TBME frío (5°C) (20 ml). La torta del filtro se secó al aire con el sistema de vacío del laboratorio dando una mayor cantidad del compuesto del título como un sólido blanco (16,0 g). Pureza por HPLC, 99%. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4 y 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4 y 2,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,92-3,13 (m, 3H), 1,85-1,93 (m, 7H), 1,40-1,42 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H). m/z 512 (M + H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 4



3-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida. Se disolvió 11-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida en THF (75 ml). A la disolución se le añadió una disolución de HCl 2 N (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente bajo N<sub>2</sub> a ta durante 16 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con TBME frío (2 X 30 ml). La torta del filtro se secó al aire con el sistema de vacío del laboratorio durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Pureza por HPLC, 99%. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,5 y 1,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 1,75-1,99 (m, 7H), 1,48-1,60 (m, 3H); m/z 484 (M + H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 6

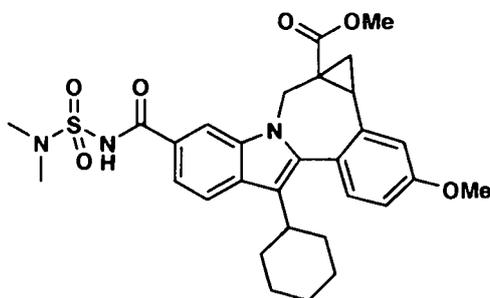


Metiléster del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico. Se agitó una mezcla de 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (4,8 g, 0,01 mol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (9,7 g, 0,02 mol) y carbonato de cesio (7,1 g, 0,02 mol) en DMF (28 ml) durante 20 horas en un baño de aceite a 55°C de temperatura. La mezcla se vertió en agua helada y acidificó con HCl diluido para precipitar el producto bruto. Se recogió el sólido, se secó y se sometió a cromatografía de resolución rápida en SiO<sub>2</sub> (110 g) usando una disolución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contenía ácido acético al 2%. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3,9 g, rendimiento del 71%). EM: 552 (M=H+).

A continuación se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación del metiléster del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico.

Se calentó una disolución de 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-6-hidroxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida (hemiaminal cíclico) (63,0 g, 130 mmol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (60 g, 261 mmol) y carbonato de cesio (106 g, 326 mmol) en DMF (400 ml) a 60°C (temperatura del baño) durante 4,5 horas. Se añadió más 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (15 g, 65 mmol) y carbonato de cesio (21,2 g, 65 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche y a continuación se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción en agitación se diluyó con H<sub>2</sub>O (1 l), se neutralizó lentamente con HCl acuoso 1N (800 ml), se agitó durante 3 horas y a continuación se recogieron los precipitados por filtración. Los sólidos se trituraron con Et<sub>2</sub>O (800 ml) y se secaron dando metiléster del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico, (70,2 g, 127 mmol, 98%) como un sólido amarillo que se usó sin otra purificación. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,51 (m, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,11 - 1,12 (m, 10H). CLEM: m/e 550 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de ret. 3,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 7



Metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+)-. Se añadió DMSO (5 ml) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (199 mg, 0,906 mmol) y NaH (38 mg en dispersión de aceite al 60%, 0,953 mmol) en un matraz de base redonda. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 horas. A continuación se añadió metiléster del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-(metoxi)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico (125 mg, 0,227 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas y posteriormente a 50°C durante otras 3 horas. A continuación se extinguió la reacción con agua y se acidificó con disolución de HCl 1N. A continuación el producto bruto precipitó como un sólido amarillo claro que se recogió por filtración y se secó al aire, (106 mg, rendimiento del 83%). Posteriormente se purificaron 6 mg de este material por medio de HPLC Prep. dando el

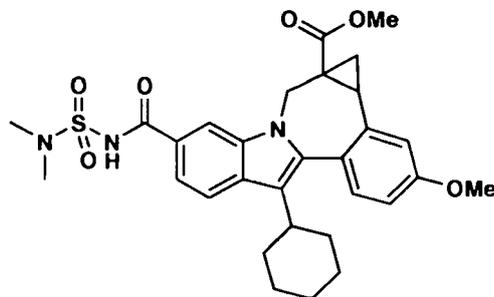
## ES 2 357 076 T3

compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,8 mg). EM m/z 566(MH<sup>+</sup>), tiempo de retención: 3,850 min, RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,28 (m, 0,36 H) 1,19 - 2,20 (m, 11,64 H) 2,70 - 3,02 (m, 2 H) 3,03 (s, 2,16 H) 3,05 (s, 3,84 H) 3,49 (d, J = 15,26 Hz, 0,64 H) 3,54 (s, 1,92 H) 3,83 (s, 1,08 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,29 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,50 (d, J = 14,95 Hz, 0,64 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,16 (d, J = 2,44 Hz, 0,36 H) 7,23 (d, J = 2,44 Hz, 0,64 H) 7,30 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 7,56 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,64 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,36 H) 7,88 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 8,12 (s, 0,36 H) 8,33 (d, J = 1,53 Hz, 0,64 H).

A continuación se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos del título.

A un matraz de 1 l, de cuatro bocas, de base redonda secado a llama, equipado con un agitador mecánico, una entrada de N<sub>2</sub> y un termómetro, bajo N<sub>2</sub>, se le cargó hidruro de sodio (95%) (3,09 g, 129,2 mmol) y DMF seco (200 ml). Con agitación vigorosa, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (32,5 g, 147,3 mmol) en porciones, tiempo durante el que la temperatura aumentó hasta 30°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió rápidamente una disolución de metiléster del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-3-(metoxi)-7H-indolo [2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico (33,8 g, 61,3 mmol) en DMF seco (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura inferior a 30°C durante 30 minutos y a continuación se vertió en una disolución helada de HCl 1N (130 ml) en H<sub>2</sub>O (2 l) en porciones. Después de agitar la suspensión resultante mecánicamente durante 1 hora, se filtraron los precipitados y la torta del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml). La torta del filtro se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 N (1:1, 4 l). Se separó la fase orgánica, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), y la disolución se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (300 g en hexano) y se aclaró con EtOAc al 50% en hexano (5 l). El filtrado se concentró en vacío dando un sólido ligeramente amarillo que se trituró con EtOAc al 10% en TBME (220 ml) desde 50°C hasta 0°C dando el metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (+/-)- como un sólido blanco (26,1 g, rendimiento del 75%). Pureza del HPLC, 100%. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11,61 (s, 1H), 8,47 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 5,43 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,22 (d, J = 15 Hz, 0,5H), 4,04 (dd, J = 15,4 y 6,6 Hz, 0,5H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,08-3,47 (m, 0,5H), 3,29 (s, 3H), 2,73-2,92 (m, 8H), 1,11-1,99 (m, 10,5H), 0,20 (m, 0,5H); m/z 566 (M + H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 8



Metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (-)-. Se disolvió una muestra de metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (+/-) en EtOH/CH<sub>3</sub>CN 1/1 + DEA al 0,5% a una concentración de 50 mg/ml. [La adición de DEA asegura que el compuesto permanece en disolución durante el proceso de inyección]. Esta disolución se inyectó a continuación en una SFC preparativa Thar SFC-350 bajo las condiciones que se muestran a continuación.

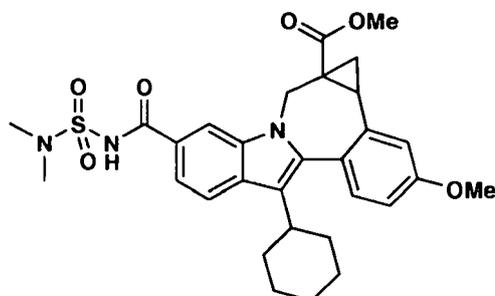
Condiciones preparativas en Thar SFC-350: Columna: Chiralcel OJ-H 5 x 25 cm; fase móvil: MeOH al 25%/CH<sub>3</sub>CN (1/1) en CO<sub>2</sub>; presión (bar): 100; caudal (ml/min): 240; concentración de disolución (mg/ml): 50; cantidad de inyección (ml): 4,5-5; Tiempo del ciclo (min/in): 6,5-7; Temperatura (°C): 45; rendimiento (g/h): aproximadamente 2; Longitud de onda del detector (nm): 254.

A partir de 371,4 g de material de partida racémico, se obtuvo un total de 177,3 g del segundo isómero (-) de elución deseado, que contenía aprox. 1 Meq de dietilamina. Este material se purificó utilizando el siguiente procedimiento. La mezcla (24,7 g) disuelta en diclorometano (800 ml) se lavó de manera secuencial con; HCl 0,5 N (1 x 400 ml, 1 x 240 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 240 ml) y salmuera (2 x 240 ml). A continuación se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se evaporó dando 22,33 g de metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (-)-, como un sólido amarillo (recuperación del 92%). HPLC<sup>1</sup> > 99% (Tr 2,38 min); CL/EM (EV<sup>+</sup>) 566,51 (M+H, 100); [α]<sub>D</sub><sup>25C</sup> - 194,64° (c 1,03, MeOH). Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,33H<sub>2</sub>O: C, 63,04; H, 6,29; N, 7,35; S, 5,61; H<sub>2</sub>O, 1,04. Hallado: C, 63,07; H, 6,01; N, 7,24; S, 5,58; H<sub>2</sub>O, 1,03. La RMN muestra la ausencia de Et<sub>2</sub>NH. Se determinó el EE de este material >99% utilizando el siguiente procedimiento HPLC analítico.

## ES 2 357 076 T3

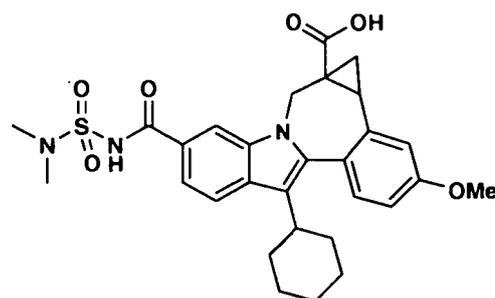
Condiciones analíticas de determinación del ee en SFC analítica Thar. Columna analítica: Chiralcel OJ (,46 x 25 cm, 10  $\mu$ l); presión BPR: 100 bares; Temperatura: 35°C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: MeOH al 15%/CH<sub>3</sub>CN (1/1) en CO<sub>2</sub>; Longitud de onda del detector: 254 nm; tiempo de retención (min): 4, 6,5.

### 5 Intermedio 9



25 *Ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (-)*. A una disolución de (-) metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (22,33 g, 39,5 mmol) en MEON (300 ml) se le añadió NaOH 1 N (120 ml) lentamente durante 20 min., manteniendo la temperatura de reacción < 30°C. La mezcla se agitó a ta bajo N<sub>2</sub> durante 18 horas. La HPLC indicó que la reacción estaba completa. A la disolución de reacción se le añadió HCl 1N (130 ml). Una vez completada la adición, el pH de la mezcla de reacción era de aproximadamente 2. Se evaporó el metanol de la mezcla de reacción. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla, que a continuación se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 600 ml, 1 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 300 ml), salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron dando 20,82 g (rendimiento del 96%) del compuesto del título como un sólido amarillo. Condiciones de HPLC, columna: Phenomenoex Synergi Polar-RP 4  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm; UV: 220 nm; tiempo del gradiente: 4 min; caudal: 4 ml/min, 75 - 100% B; disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, disolvente B: MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%. HPLC > 99% (Tr 1,80 min.) CL/EM (EV<sup>+</sup>) 552,25 (M+H, 100); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>C - 166,99° (c 1,00, MeOH). Análisis CG: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4,94%; Anal. Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,16 H<sub>2</sub>O·0,35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 60,37; H, 5,87; N, 7,20; S, 5,49; H<sub>2</sub>O, 0,49; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5,02. Hallado: C, 59,95; H, 5,89; N, 7,03; S, 5,38; H<sub>2</sub>O, 0,47; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4,94.

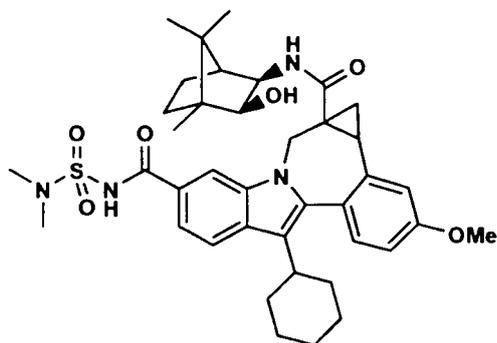
### 40 Intermedio 10



55 *(+/-)- ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico*. A una disolución de (+/-) metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (100 mg, 0,177 mmol) en mezcla de THF/Metanol (2,0 ml/2,0 ml), se le añadió disolución de NaOH 2N (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C en microondas durante 5 minutos. A continuación se concentró, se acidificó con disolución de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa dando el producto deseado como un sólido amarillo claro, (59 mg, rendimiento del 60%). EM m/z 552(MH<sup>+</sup>), tiempo de retención: 3,850 min, RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0,25 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,69 - 2,98 (m, 2 H) 3,02 (s, 2,28 H) 3,02 (s, 3,72 H) 3,41 (d, J = 15,00 Hz, 0,62 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (d, J = 15,00 Hz, 0,38 H) 5,26 (d, J = 15,00 Hz, 0,38 H) 5,45 (d, J = 14,64 Hz, 0,62 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,13 (d, J = 2,56 Hz, 0,38 H) 7,21 (d, J = 2,20 Hz, 0,62 H) 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,30 (d, J = 8,78 Hz, 0,38 H) 7,53 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 0,62 H) 7,61 (dd, J = 8,60, 1,65 Hz, 0,38 H) 7,85 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,89 (d, J = 8,42 Hz, 0,38 H) 8,10 (s, 0,38 H) 8,28 (d, J = 1,46 Hz, 0,62 H).

## ES 2 357 076 T3

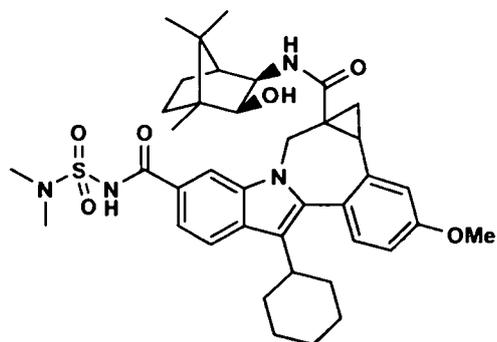
## Intermedio 11



8-Ciclohexil- $N^5$ -[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro- $N^{1a}$ -[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)-[parcial]-. Se añadió TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una disolución de (+/-) ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. A continuación se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se acidificó con disolución de HCl 1N. Se separó un sólido marrón que se recogió por filtración. A continuación este material se fraccionó por medio de HPLC preparativa bajo las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A:  $CH_3CN$  al  $H_2O$  al 10%-90%-TFA al 0,1%; Disolvente B:  $CH_3CN$  al 90%-  $H_2O$  al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Comienzo con disolvente B al 65%, tiempo inicial de mantenimiento durante 5 minutos, a continuación se aumentó de manera gradual hasta disolvente B al 90% en 30 minutos con caudal 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/ciclo.

8-Ciclohexil- $N^5$ -[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro- $N^{1a}$ -[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)- [parcial]- eluye antes que 8-ciclohexil- $N^5$ -[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro- $N^{1a}$ -[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)- [parcial]- bajo las condiciones de HPLC descritas anteriormente. El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro, 230 mg, rendimiento del 36%). EM  $m/z$  703 ( $MH^+$ ), tiempo de retención: 3,936 min. RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0,14 - 0,24 (m, 2,64 H) 0,51 (s, 2,46 H) 0,72 - 2,21 (m, 20,9 H) 2,49 (m, 0,18 H) 2,62 (m, 0,82 H) 2,85 (m, 0,18 H) 2,96 (m, 0,82 H) 3,03 (s, 6 H) 3,39 (m, 0,82 H) 3,49 - 3,58 (m, 1,64 H) 3,71 - 3,80 (m, 0,36 H) 3,90 (s, 3 H) 4,17 (d,  $J = 14,65$  Hz, 0,18 H) 5,06 (d,  $J = 14,65$  Hz, 0,18 H) 5,37 (d,  $J = 14,95$  Hz, 0,82 H) 6,73 (d,  $J = 5,49$  Hz, 0,82 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 (d,  $J = 4,5$  Hz, 0,18 H) 7,10 (d,  $J = 2,44$  Hz, 0,18 H) 7,21 (d,  $J = 2,44$  Hz, 0,82 H) 7,31 (d,  $J = 8,55$  Hz, 0,82 H) 7,34 (d,  $J = 8,55$  Hz, 0,18 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 7,99 (s, 0,18 H) 8,09 (d,  $J = 1,22$  Hz, 0,82 H).

## Intermedio 12



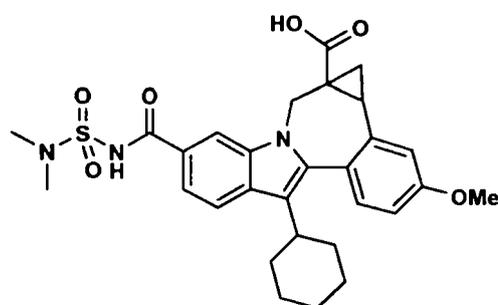
8-Ciclohexil- $N^5$ -[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro- $N^{1a}$ -[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)- [parcial]-. Se añadió TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una disolución de (+/-) ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 minutos. A continuación se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua y a continuación se acidificó con disolución de HCl 1N. Se recogió por filtración un sólido de color marrón. Este material se fraccionó a continuación por medio de HPLC preparativa bajo las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A:  $CH_3CN$

## ES 2 357 076 T3

al 10%- H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN al 90%- H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Comienzo con disolvente B al 65%, tiempo de retención inicial durante 5 minutos, a continuación se aumentó de manera gradual hasta disolvente B al 90% en 30 min con caudal 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/ciclo.

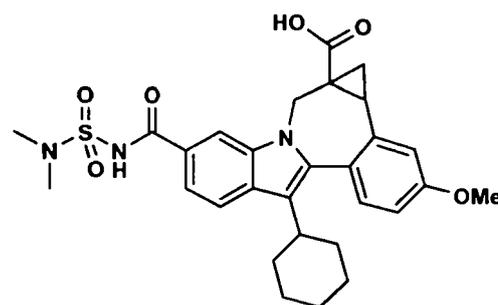
5 8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)- [parcial]- eluye después de  
 10 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il]-  
 11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)- [parcial]- bajo las condiciones  
 de HPLC descritas anteriormente. El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro, 215 mg, rendimiento del  
 34%). EM m/ 703(MH<sup>+</sup>), tiempo de retención: 4,038 min. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,38 H)  
 0,75 (s, 1,86 H) 0,76 (s, 1,86 H) 0,84 (s, 1,86 H) 0,85 (s, 1,14 H) 0,89 - 2,18 (m, 18,9 H) 2,52 (m, 0,38 H) 2,70 (m,  
 0,62 H) 2,85 (m, 0,38 H) 2,97 (m, 0,62 H) 3,03 (s, 2,28 H) 3,04 (s, 3,72 H) 3,33 - 3,39 (m, 0,62 H) 3,43 - 3,51 (m,  
 1,24 H) 3,73 - 3,77 (m, 0,38 H) 3,78 - 3,84 (m, 0,38 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,90 (s, 1,14 H) 4,14 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H)  
 5,11 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H) 5,44 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,68 (d, J = 4,88 Hz, 0,62 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 7,07  
 15 (d, J = 5,19 Hz, 0,38 H) 7,12 (d, J = 2,44 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 2,14 Hz, 0,62 H) 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 0,62 H) 7,33  
 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,55 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,62 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,87 (d, J = 8,54 Hz,  
 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,08 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H) 8,10 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H).

### Intermedio 9



35 8-Ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]aminil]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d] indolo[2,1-a][2]  
 benzazepina-1a(2H)-carboxílico ácido, (-). Se añadió una disolución de NaOH 10 N (2,0 ml, 20 mmol) y 4 ml de agua  
 a una disolución de 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbi-  
 ciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)-[parcial]-  
 (160 mg, 0,228 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C en microondas du-  
 40 rante 1 hora. A continuación se concentró, se acidificó con disolución de HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo  
 dos veces (2 X 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en vacío  
 hasta obtener un aceite naranja. A continuación, se purificó el producto bruto por medio de columna de HPLC prepa-  
 rativa dando el producto como un sólido amarillo claro, (80 mg, rendimiento del 64%). Rotación específica promedio  
 -130,85°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm. EM m/ 552(MH<sup>+</sup>), tiempo de retención: 3,760  
 45 min. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92  
 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz,  
 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 0,38  
 H) 7,23 (d, J = 1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J = 8,39, 1,68  
 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J  
 50 = 1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H).

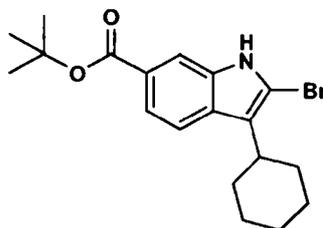
### Intermedio 13



## ES 2 357 076 T3

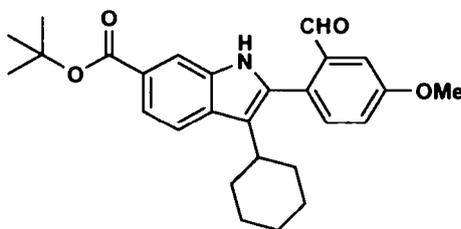
(+)- Ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico. Se añadió una disolución de NaOH 10 N (1,8 ml, 18 mmol) y 4 ml de agua a una disolución de 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)-[parcial], (130 mg, 0,185 mmol) en bTHF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C en microondas durante 1 hora. Se concentró, se acidificó con disolución de HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2 X 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en vacío dando un aceite naranja. A continuación, se purificó el producto bruto por medio de columna de HPLC preparativa dando el producto como un sólido amarillo claro, (68 mg, rendimiento del 67%). Rotación específica promedio +174,73°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm, EM m/ 552(MH<sup>+</sup>), tiempo de retención: 3,773 min. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H).

### Intermedio 14



1,1-Dimetiletiléster del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico. A una disolución agitada mecánicamente de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (80 g, 0,24 m) en dicloruro de metileno seco (1,2 l) y THF (100 ml) se le añadieron tamices moleculares activados (4A, 80 g) y carbonato de plata (275 g, 0,99 m). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota bromuro de t-butilo (142 g, 1,04 m). La mezcla se agitó durante la noche a ta y se controló por medio de TLC (Hexano-Acetato de etilo 80:20, F<sub>r</sub> (Producto) = 0,7). Si quedaba algo de ácido de bromo sin convertir se añadía otro 10% de carbonato de plata y se seguía agitando durante otras 2 - 4 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de un fino lecho de celite. El filtrado se lavó con dicloruro de metileno (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron en vacío, y el producto bruto obtenido de ese modo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice: (malla de 230 - 400, eluida con un gradiente de acetato de etilo en pet éter al 0 - 2%). Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida dando 80 g (85%) del compuesto del título. HPLC: 90,1% (TR = 6,56 min), Columna: C18 BDS, (50 X 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua : ACN (30 →100 →30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM : 99,8% (TR = 4,44 min), Columna: Geneis, C18 50 X 4,6 mm, Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 →95 →70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 376,5; RMN de <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) δ 1,37 - 1,40 (m, 3H, Hexilo cíc.), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,80 - 1,94 (dos series de m, 3H y 4H respectivamente, parte hexilo cíc.), 2,81 (m, 1H, CH de hexilo cíc. - bencílico), 7,70 - 7,75 (m, 2H, Indol-H<sub>4,5</sub>), 8,04 (s, 1H, Indol-H<sub>7</sub>), 8,52 (s, 1H, Indol-NH).

### Intermedio 15

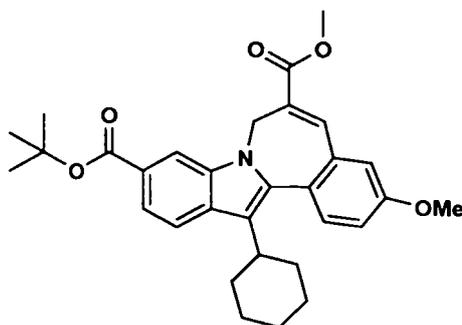


1,1-Dimetiletiléster del ácido 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-Indol-6-carboxílico. Se disolvió 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de terc-butilo (72 g, 0,19 m) en una mezcla 1:1 de tolueno y etanol (720 ml) y se desgaseó. A continuación se añadió LiCl (23,9 g, 0,51 m), seguido por carbonato de sodio (720 ml, disolución 1,0 M desgaseada por separado) y Pd-tetrakis (13,1 g, 0,011 m). Después de agitar durante 0,25 horas, se añadió ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (41,1 g, 0,22 m) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85°C durante 4 horas. A continuación, se controló la reacción por medio de TLC, (Hexano-Acetato de etilo 80:20, F<sub>r</sub> (Producto) = 0,55). Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se añadió agua (1,0 l) seguida por acetato de etilo (1,0 l). La

## ES 2 357 076 T3

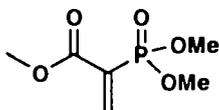
fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 75 g (74%). HPLC: 99,7% (TR = 6,30 min), Columna: C18 BDS (4,6 X 50 mm), SC-307, Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal: 0,8 ml/min. CLEM: 98,0% (TR = 5,28 min), Columna: Geneis, C18 (50 X 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 432,2; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) (400 MHz) δ 1,40 - 1,48 (m, 3H, hexilo cíc.), 1,57 (s, 9H, t-Bu), 1,84 - 1,90 (m, 7H, parte hexilo cíc.), 3,09 (m, 1H, CH de hexilo cíc. - bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H, H<sub>2'</sub> de arilo), 7,06 (d, 1H, H<sub>3'</sub> de arilo), 7,08 (s, 1H, H<sub>6'</sub> de arilo), 7,23 (d, 1H, Indol-H<sub>5</sub>), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Indol-H<sub>4</sub>), 7,70 - 7,75 (m, 2H, NH + Indol-H<sub>7</sub>), 8,06 (s, 1H, CHO).

### 10 Intermedio 16



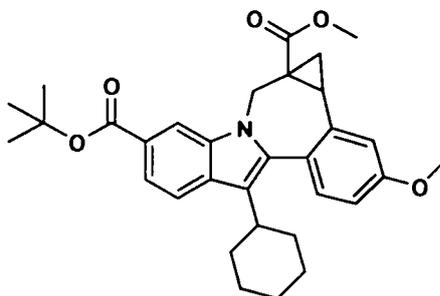
*10-(1,1-Dimetiletil)6-metiléster del ácido 13-ciclohexil-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6,10-dicarboxílico.* Se disolvió 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxilato de terc-butilo (62,5 g, 0,144 m) en DMF seco (1,2 l) y se agitó mecánicamente. A continuación se añadió carbonato de cesio (84 g, 0,17 m) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (65 - 70% puro por CG, 56,2 g, 0,18 m) y la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 4 horas. La reacción se controló por medio de TLC (Hexano-Acetato de etilo 80:20, F<sub>r</sub> (Producto) = 0,7). Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta ta, a continuación se extinguió con agua (1,0 l). Precipitó un sólido amarillo que se recogió por filtración y se secó al aire. A continuación este material se suspendió en metanol, se filtró y se secó bajo vacío dando el producto como un polvo amarillo, (70 g, 90%). HPLC: 99,1% (TR = 6,45 min), Columna: C18 BDS (4,6 X 50 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM: 100% (TR = 7,00 min), Columna: Geneis, C18 (50 X 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M + 1 = 502,2; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) δ 1,10 - 1,30 (m, 3H, hexilo cíc.), 1,64 (s, 9H, t-Bu), 1,77 - 2,07 (m, 7H, parte hexilo cíc.), 2,80 (m, 1H, CH de hexilo cíc. - bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,15 y 5,65 (dos picos anchos, 1H cada uno, CH<sub>2</sub> alílico), 6,95 (s, 1 H, H<sub>6'</sub> de arilo), 7,01 (d, 1H, H<sub>2'</sub> de arilo), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, H<sub>3'</sub> de arilo), 7,70 (d, J = 4 Hz, 1H, Indol-H<sub>5</sub>), 7,84 (s + d, 2H, H olefínico + Indol-H<sub>4</sub>), 8,24 (s, 1H, indol - H<sub>7</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) (100,0 MHz) δ 166,92, 165,71, 158,96, 142,28, 136,47, 13,50, 134,61, 132,43, 132,01, 129,73, 124,78, 124,68, 120,33, 119,39, 119,04, 115,62, 115,05, 111,27, 80,27, 55,49, 52,50, 39,09, 36,81, 33,40, 28,38, 27,15, 26,28.

### 45 Intermedio 17



*Metiléster del ácido 2-(dimetoxofosfinil)-2-propenoico.* A un matraz de 5 l, de cuatro bocas, de base redonda, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de N<sub>2</sub>, se le cargó paraformaldehído (40,5 g, 1,35 mol), MeOH (2 l) y piridina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo N<sub>2</sub> durante 3 horas. Después de enfriar hasta 50°C, se añadió 2-(dimetoxifosforil)acetato (150 g, 0,824 mol) de una vez. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta ta, la disolución de reacción se concentró en vacío dando un aceite incoloro transparente. El aceite anterior se disolvió en tolueno seco (1 l) en un matraz de 3 l, de cuatro bocas, de base redonda, equipado un controlador de temperatura, una entrada de N<sub>2</sub>, un agitador magnético y un aparato de Dean-Stark. A la disolución se le añadió TsOH.H<sub>2</sub>O (5,2 g). La mezcla de reacción se sometió a continuación a reflujo azeotrópicamente para eliminar el metanol durante 18 horas. Después de enfriar hasta ta, la disolución se concentró en vacío dando un aceite amarillo que se destiló en vacío a 150 - 155°C/0,2 mmHg dando el producto como un aceite incoloro (135,0 g). Pureza, 90% en base a RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,0 (dd, J = 42,4 y 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 20,5 y 1,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,76 (s, 3H).

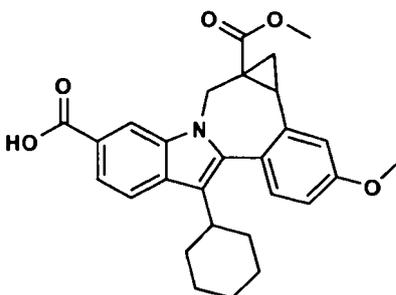
## Intermedio 18



(+/-) 5-(1,1-Dimetiletil)1a-metiléster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxílico. Se añadió hidruro de sodio (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30-45 min y a continuación se añadió 10-(1,1-dimetiletil)6-metiléster del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6,10-dicarboxílico, (1,0, 2 mmol) puro en pequeñas porciones. La suspensión se diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50°C durante 3-4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se añadió agua. Se separó un sólido que se recogió por filtración y se lavó con agua y a continuación se secó al aire durante la noche dando 1,15 g del producto bruto. Este material se purificó por medio de cromatografía en columna de resolución rápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM) dando el compuesto del título puro (0,96 g): CL/EM: tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existe como rotámeros de interconversión, según se evidencia a partir del espectro de RMN del compuesto.

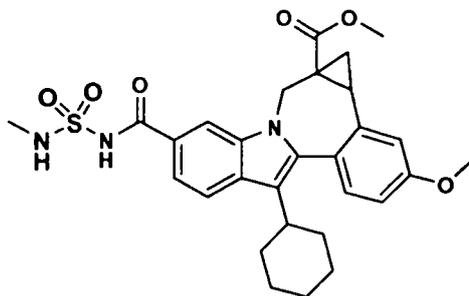
El siguiente procedimiento es un ejemplo de un procedimiento para llevar a cabo la resolución de 5-(1,1-dimetiletil)1a-metiléster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi- cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxílico racémico, (+/-). Se disolvió una muestra de 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metiléster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxílico, (+/-)- en una mezcla de isopropanol y acetonitrilo (8:2) dando una concentración final de 20 mg/ml. Esta mezcla se inyectó en un sistema de cromatografía SFC preparativa quiral utilizando las siguientes condiciones: columna OJ-H de Chiralcel, 4,6 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: MeOH al 8% en CO<sub>2</sub>; Temp: 35°C; Caudal: 2 ml/min durante 16 minutos; UV controlado a 260 nm; Inyección: 5 μl de aproximadamente 20,0 mg/ml en IPA:ACN (8:2).

## Intermedio 19



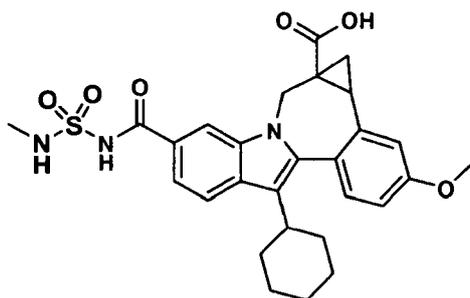
1a-Metiléster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxílico, (+/-)-. Se añadió TFA (5 ml) a una disolución de (+/-) terc-butiléster del ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico, (515 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La disolución resultante se agitó a ta durante aproximadamente 8 a 12 horas. A continuación se evaporó la reacción hasta sequedad dando el compuesto del título (0,47 g, 100%). CL/EM: tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): del espectro de RMN de los compuestos, se observó que existe el producto como una mezcla de rotámeros de interconversión.

## Intermedio 20



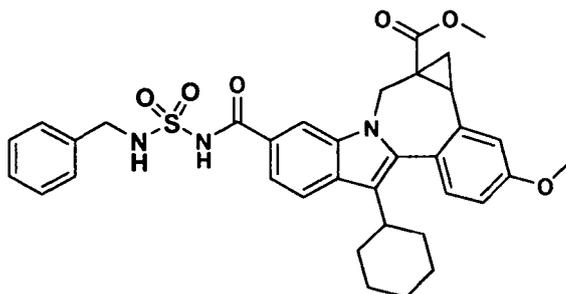
Metiléster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico. Se agitó una disolución de ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) y CDI (64 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) durante 1 hora a 60°C. Se añadió N-metilsulfamida (68 mg, 0,62 mmol) y DBU (71,6 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. A continuación se vertió la reacción en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se lavaron de manera secuencial con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y salmuera, a continuación se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se evaporó dando el compuesto del título como un sólido marrón. IEV-EM m/e 552 (MH<sup>+</sup>). Este material se usó sin otra purificación.

## Intermedio 21



Ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico en mezcla de THF, MeOH (2 ml, 2 ml). A continuación se añadió NaOH 2,5 M (ac.) (1,2 ml, 3 mmol) y la reacción se agitó a 22°C durante 2 horas. A continuación se neutralizó la disolución con HCl 1M (ac.) (3 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se suspendió con H<sub>2</sub>O y se recogieron los sólidos por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó dando compuesto el compuesto del título (160 mg, 0,30 mmol). IEV-EM m/e 538 (MH<sup>+</sup>). Este material se usó sin otra purificación.

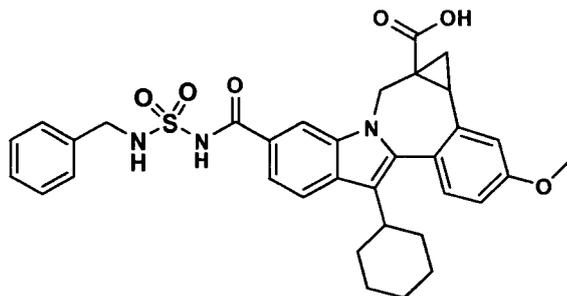
## Intermedio 22



## ES 2 357 076 T3

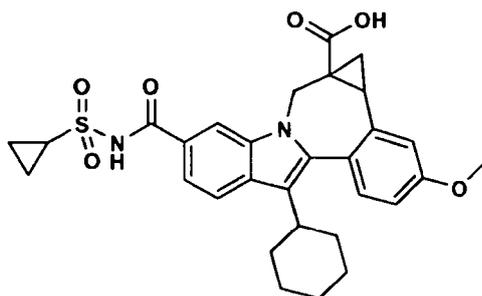
Metiléster del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(bencilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-(metoxi)-12-(metoxi)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-). Se agitó una disolución de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y CDI (92 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) durante 1 hora a 60°C. A continuación se añadió N-bencilsulfamida (164 mg, 0,88 mmol) y DBU (100 mg, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. A continuación se vertió la reacción en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico (0,1 N), con salmuera y se secó (sulfato de sodio) y se evaporó en vacío dando el compuesto del título como un sólido marrón. IEV-EM m/e 628 (MH<sup>+</sup>).

### Intermedio 23



Ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(fenilmetil)amino]sulfonyl]amino]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-). El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, ácido 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico comenzando a partir del (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico. IEV-EM m/e 613 (MH<sup>+</sup>), RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,22 - 2,20 (m, 13 H) 3,27 - 3,31 (m, 1 H) 3,47 (d, J = 14,95 Hz, 0,6 H) 3,92 (d, J = 2,44 Hz, 3 H) 4,04 (d, 0,4 H) 4,31 (d, J = 2,75 Hz, 2 H) 5,24 (d, 0,4 H) 5,48 (d, 0,6 H) 7,02 (d, 1 H) 7,17 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 5 H) 7,39 (t, J = 7,48 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,80 (d, J = 1,53 Hz, 0,4 H) 7,85 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 1,53 Hz, 0,6 H).

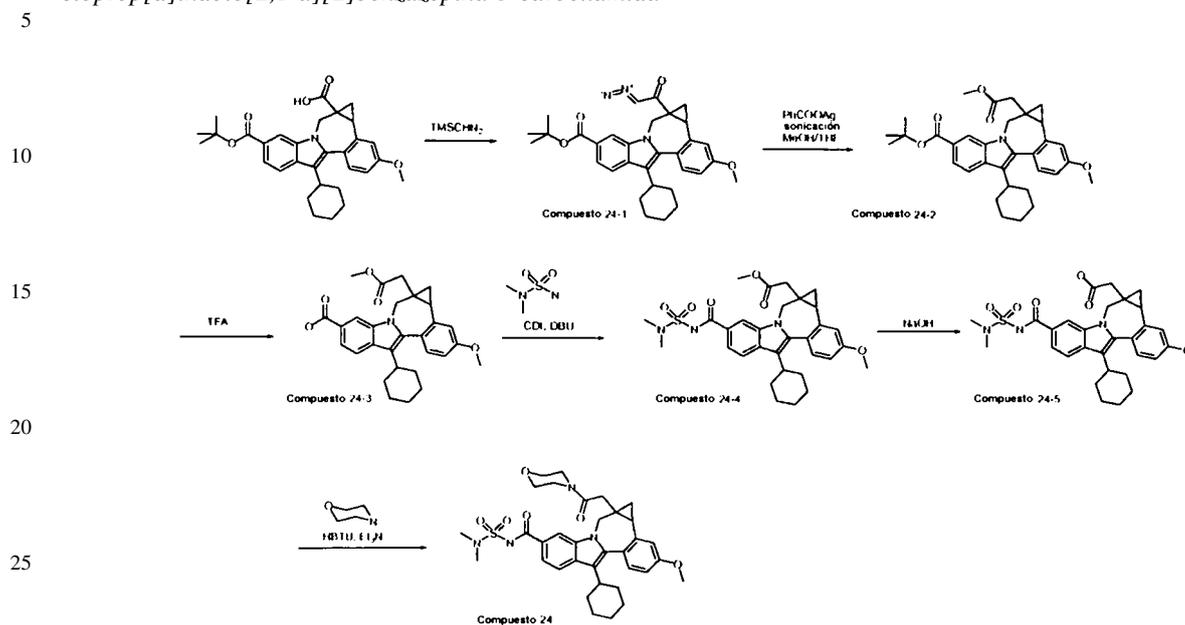
### Intermedio 24



Ácido 8-ciclohexil-5-[[[ciclopropilsulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-). Se calentó una mezcla de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro a 50°C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta ta. A continuación se añadieron consecutivamente 1 equiv. de ciclopropanosulfonamida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Después de la reacción acuosa ácida, se purificó el producto bruto aislado por medio de HPLC preparativa. A continuación, se hidrolizó el éster intermedio utilizando NaOH 1N en THF-MeOH dando el compuesto del título. CL/EM: tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Del espectro de RMN de los compuestos, se observó que el producto existe como una mezcla de rotámeros de interconversión.

## Compuesto 24

(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxo-1a-(2-(4-(2-morfolino-2-oxoetil))-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida



A una disolución del ácido (1,9 g, 3,78 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,43 ml, 4,9 mmol) gota a gota y DMF (0,03 ml) a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar durante 1,5 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se concentró en vacío y se obtuvo la mezcla azeotrópica con tolueno (20 ml). El residuo marrón se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  (14 ml, 1/1) y se enfrió en un baño a  $-45^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una mezcla de  $\text{TMSCHN}_2$  (2M/éter, 3,8 ml, 7,6 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 ml, 7,9 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  (3 ml, 1/1). La mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas y se añadió otra porción de  $\text{TMSCHN}_2$  (2M/éter, 3,8 ml, 7,6 mmol). Tras agitar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución de ácido cítrico al 10% fría,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se eliminó el disolvente y se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (EtOAc/hexano: 3% al 40%) dando el Compuesto 24-1 como una espuma amarilla pálida. (1,47 g, 74%). CL-EM tiempo de retención: 3,916; EM m/z 526 (M+H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, ppm 1,11 - 1,66 (m, 13 H), 1,66 - 1,83 (m, 3 H), 1,84 - 2,15 (m, 5 H), 2,50 (dd,  $J = 10,07, 7,05$  Hz, 1 H), 2,69 - 2,82 (m, 1 H), 2,85 - 2,95 (m, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,03 - 4,15 (m, 1 H), 5,00 (d,  $J = 14,35$  Hz, 1 H), 5,35 (s, 1 H), 6,86 - 6,93 (m, 1 H), 6,97 (d,  $J = 2,77$  Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J = 8,56$  Hz, 1 H), 7,70 (dd,  $J = 8,31, 1,26$  Hz, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H).

Se sometió una mezcla del compuesto 24-2 (1,47 g, 2,8 mmol) y  $\text{PhCOOAg}$  (0,20 g, 0,86 mmol) en MeOH/THF (15 ml, 2/1) a ultrasonido durante 2,5 horas, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (EtOAc/hexano: 3% hasta 30%), dando el Compuesto 24-2 (0,72 g, 50%) como una espuma blanca. CL-EM, tiempo de retención: 4,12; EM m/z 530 (M+H).

Una mezcla del compuesto 24-3 (0,52 g, 0,98 mmol) en TFA/DCM (4 ml, 1/1) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se eliminó el disolvente en vacío dando el Compuesto 24-3 como una espuma amarilla (0,465 g, 100%). CL-EM, tiempo de retención: 3,593; EM m/z 474 (M+H).

Una mezcla del compuesto 24-3 (0,465 g, 0,98 mmol) y CDI (0,245 g, 1,57 mmol) en THF (2 ml) se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 0,5 horas, se enfrió y se le añadió N,N dimetilsulfamida (0,194 g, 1,57 mmol) y DBU (0,264 ml, 1,77 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió otra porción de DBU (0,13 ml, 0,9 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N frío, salmuera, se secó, se eliminó el disolvente y se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida dando el Compuesto 24-4 (0,52 g, 91%). CL-EM, tiempo de retención: 3,470; EM m/z 579 (M+H).

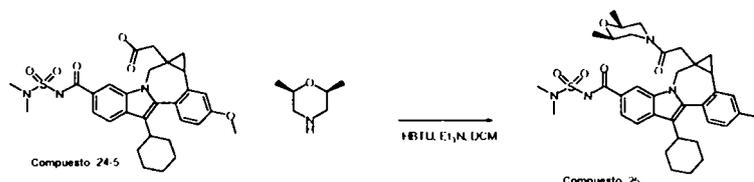
Se agitó una mezcla del compuesto 24-4 (0,40 g, 0,69 mmol) en THF (8 ml) MeOH (4 ml) y NaOH (1N, 4 ml, 4 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas, se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1N frío, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se eliminó el disolvente dando el Compuesto 24-5 como una espuma amarilla pálida (0,372 g, 96%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, ppm 1,02 (t,  $J = 5,04$  Hz, 1 H), 1,26 (dd,  $J = 8,81, 5,29$  Hz, 1 H), 1,30 - 2,19 (m, 11 H), 2,51 (d,  $J = 14,86$  Hz, 1 H), 2,88 - 2,97 (m, 1 H), 2,99 (s, 6 H), 3,43 (d,  $J = 15,11$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 5,21 (d,  $J = 15,11$  Hz, 1 H), 6,92 (dd,  $J = 8,44, 2,64$  Hz, 1 H), 7,08 (d,  $J = 2,27$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J = 8,56$  Hz, 1 H), 7,61 (dd,  $J = 8,44, 1,39$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J = 8,56$  Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H).

## ES 2 357 076 T3

El Compuesto 24 se preparó en un procedimiento similar a partir del ácido 24-5 (0,056 g, 0,11 mmol), en un procedimiento similar al descrito en 1-1 (0,0394 g, 63%). CL-EM tiempo de retención: 3,338; EM m/z 635 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,09 (t, J = 5,16 Hz, 1 H), 1,15 (dd, J = 8,94, 5,41 Hz, 1 H), 1,20 - 2,14 (m, 12 H), 2,50 (d, J = 16,12 Hz, 1 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,05 (s, 6 H), 3,28 - 3,53 (m, 4 H), 3,66 - 3,74 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 4,97 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,56, 2,52 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,44, 1,38 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H).

### Compuesto 25

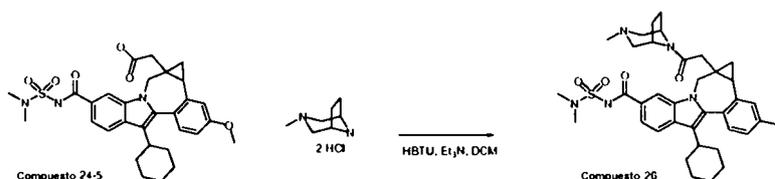
(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(2-(4-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-oxoetil))-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida



El Compuesto 25 se preparó en un procedimiento similar a partir del ácido 24-5 (0,056g, 0,11 mmol), en un procedimiento similar al descrito en 1-1 (0,0394 g, 63%). CL-EM tiempo de retención: 3,436; EM m/z 663 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,89 - 1,56 (m, 9 H), 1,65 - 2,15 (m, 9 H), 2,24 - 2,58 (m, 3 H), 2,62 - 3,24 (m, 5 H), 3,03 - 3,07 (m, 6 H), 3,31 - 3,64 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,40 - 4,49 (m, 1 H), 5,03 (t, J = 14,10 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,44, 2,64 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 1 H), 7,43 - 7,57 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,93 - 8,20 (m, 1 H).

### Compuesto 26

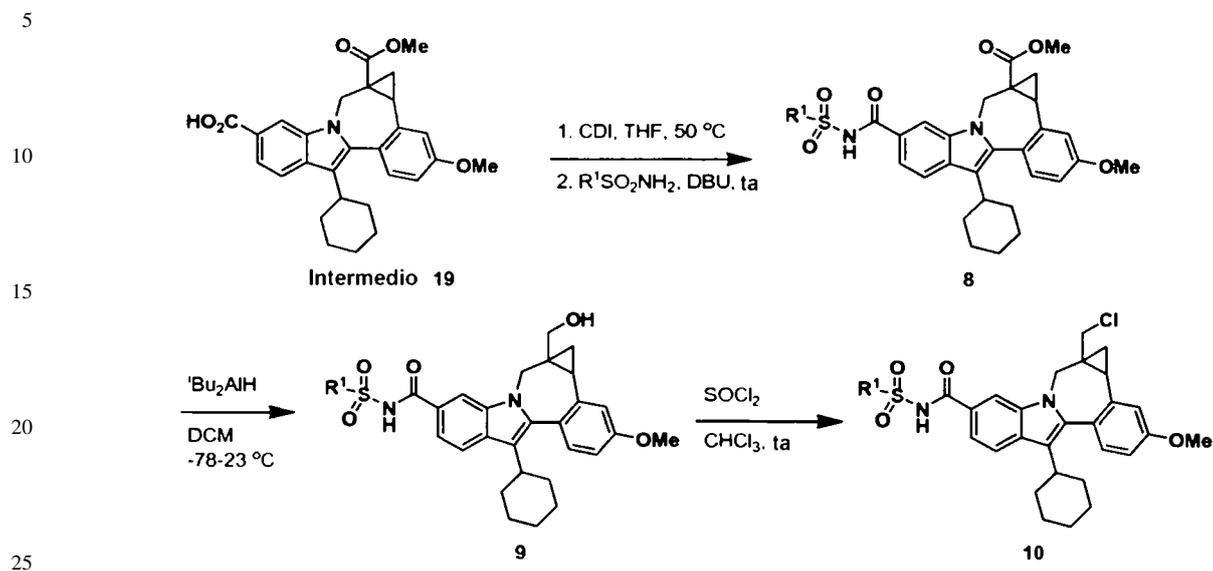
(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(N-metil-2-(4-(2-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-oxoetil))-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida



Se preparó una sal del Compuesto 26 con TFA en un procedimiento similar a partir del ácido 24-5 (0,056 g, 0,11 mmol), en un procedimiento similar al descrito en 1-1 (0,0394 g, 63%). CL-EM tiempo de retención: 3,116; EM m/z 674 (M+H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,02 - 1,61 (m, 6 H), 1,64 - 1,85 (m, 3 H), 1,86 - 2,22 (m, 7 H), 2,36 (d, J = 11,08 Hz, 1 H), 2,48 (d, J = 17,37 Hz, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,91 - 3,07 (m, 1 H), 3,00 (s, 6 H), 3,40 - 3,56 (m, 2 H), 3,59 - 3,71 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,15 - 5,57 (m, 4 H), 4,99 (d, J = 6,04 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,93 (dd, J = 8,56, 2,52 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H).

## ES 2 357 076 T3

Procedimiento general para la preparación de alcoholes ciclopropílicos 9 y los correspondientes cloruros de ciclopropilo 10



### Etapa 3

#### Preparación de acilsulfamidas y acilsulfonamidas 8

Como se muestra en el en esquema 2, se calentó una mezcla del ácido 7 (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF an. a 50°C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta ta. A continuación se añadió 1 equiv. de sulfamida ( $R^1 = NR_2$ ) o sulfonamida ( $R^1 =$  alquilo o arilo) y DBU (2 equiv.) de manera consecutiva. La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Tras la reacción acuosa ácida, el producto bruto aislado se purificó por medio de HPLC preparativa dando los compuestos 8.

### Etapa 4

#### Reducción del grupo metiléster de 8 al correspondiente alcohol 9

Se añadió una disolución de hidruro de diisobutil aluminio (disolución en tolueno al 20% en peso, 5 a 10 equiv.) a una disolución fría (-78°C) agitada del compuesto 8 en DCM an. bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se mantuvo durante 3 horas. La reacción se extinguió con NaOH 1N y se acidificó con HCl 1N, a continuación se extrajo con DCM. El producto bruto aislado se purificó por medio de cromatografía en columna de resolución rápida dando el alcohol 9 deseado puro.

### Etapa 5

#### Conversión de alcoholes 9 a los correspondientes cloruros 10

Se trató una disolución de alcohol 5 (1 equiv.) en cloroformo con cloruro de tionilo (5-10 equiv.) a ta durante 2-3 horas. La evaporación del exceso de cloruro de tionilo y cloroformo proporcionó los cloruros 6 deseados, que se usaron sin otra purificación.

Todos los compuestos se analizaron por medio del siguiente procedimiento:

Condiciones del análisis:

Columna: PHENOMENNEX-LUNA S10, 3,0 x 50 mm

Fase móvil: (A) metanol-agua 10:90; (B) metanol-agua 90:10

Tampón: TFA al 0,1%

## ES 2 357 076 T3

Intervalo del gradiente: B al 0-100%

Tiempo del gradiente: 2 minutos

5 Caudal: 4 ml/min

Tiempo de análisis: 3 min

Detección:

10 Detector 1: UV a 220 nm

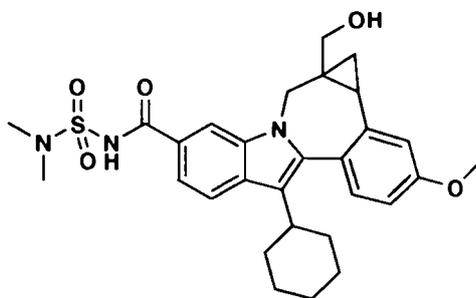
Detector 2: EM (IEV+)

15 (+/-) 8-Ciclohexil-N-(dimetilaminosulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(hidroximetil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (9a)

20

25

30



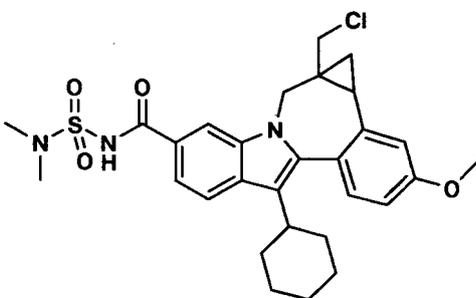
35 El compuesto 9a se purificó por medio de HPLC preparativa y se aisló como un sólido blancuzco. CL/EM: Tiempo de retención: 3,276 min; m/e 538 (MH<sup>+</sup>). Por medio de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) se observó que el compuesto 9a existe como rotámeros de interconversión. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,12 (t, J = 5,67 Hz, 0,2 H) 0,64 (dd, J = 9,57, 6,04 Hz, 0,2 H) 0,91 - 1,00 (m, 0,8 H) 1,19 (dd, J = 9,06, 4,78 Hz, 1 H) 1,23 - 1,85 (m, 4 H) 1,86 - 2,13 (m, 6 H) 2,77 - 2,96 (m, 2 H) 3,07 (s, 6 H) 3,36 (d, J = 14,60 Hz, 0,8 H) 3,52 (dd, J = 11,21, 1,13 Hz, 0,8 H) 3,60 (d, J = 11,33 Hz, 0,2 H) 3,80 (d, J = 11,33 Hz, 0,2 H) 3,88, 3,88 (2s, 3 H) 4,05 (d, J = 14,86 Hz, 0,2 H) 4,82 (d, J = 14,60 Hz, 0,2 H) 5,02 (d, J = 14,86 Hz, 0,8 H) 6,86 (dd, J = 8,44, 2,64 Hz, 0,2 H) 6,91 (dd, J = 8,44, 2,64 Hz, 0,8 H) 6,98 (d, J = 2,01 Hz, 0,2 H) 7,11 (d, J = 2,01 Hz, 0,8 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 7,98 (d, J = 1,51 Hz, 0,2 H) 8,04 (d, J = 1,51 Hz, 0,8 H) 8,67 (s, 0,2 H) 8,79 (s, 0,8 H).

45 (+/-) 8-Ciclohexil-N-(dimetilaminosulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(clorometil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (10a)

50

55

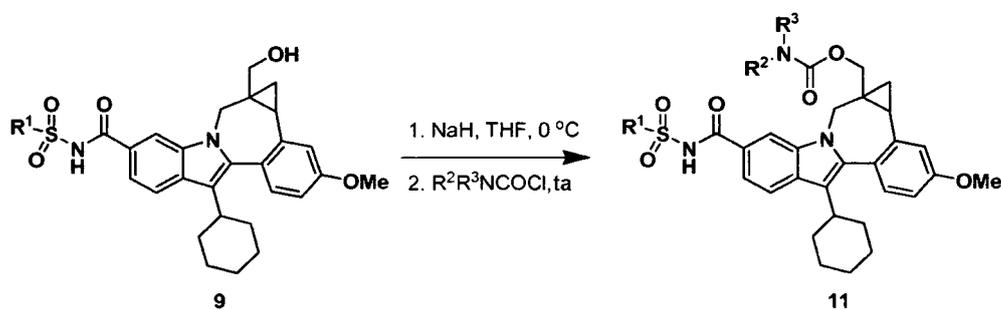
60



65 El Compuesto 10a se purificó por medio de cromatografía en columna de resolución rápida y se aisló como un sólido de color beis. CL/EM: tiempo de retención: 3,427 min; m/e 556 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el Compuesto 10a existe como rotámeros de interconversión.

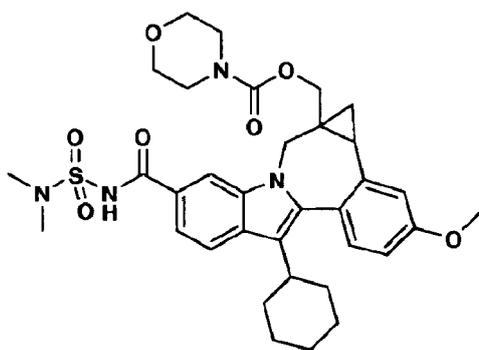
## ES 2 357 076 T3

Los análogos de carbamato 11 se prepararon como se muestra en el Esquema 3 por desprotonación del grupo alcohol de 9 con NaH seguida por la adición del cloruro de dialquilaminocarbonilo correspondiente.



20

(+/-) 8-Ciclohexil-N-(dimetilaminosulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[morfolin-4-carboniloxi)metil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (11a)



40

45

El Compuesto 11a se purificó por medio de cromatografía en columna de resolución rápida y se aisló como un sólido de color beis. CL/EM: Tiempo de retención: 2,098 min; m/e 651 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,97 (t, J = 4,78 Hz, 1 H) 1,17 - 2,16 (m, 11 H) 2,86 - 2,97 (m, 1 H) 3,01 - 3,73 (m, 11 H) 3,05 (s, 6 H) 3,88 (s, 3 H) 4,23 (d, J = 12,09 Hz, 1 H) 4,84 (d, J = 15,36 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J = 8,56, 2,77 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,52 (dd, J = 8,44, 1,38 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 9,41 (s, 1 H).

50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

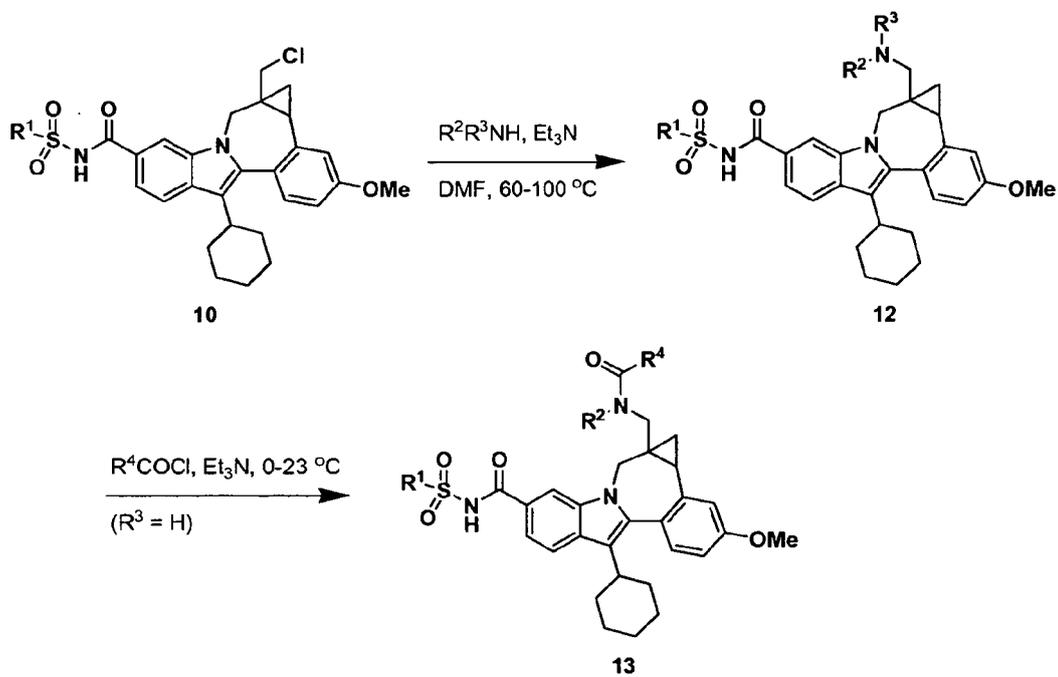
60

65

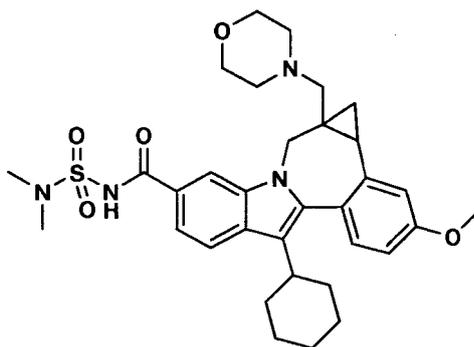
ES 2 357 076 T3

Los análogos de aminometilo 12 se prepararon como se muestra en el Esquema 4 calentando el compuesto 10 con la amina correspondiente en presencia de trietilamina en DMF.

Esquema 4



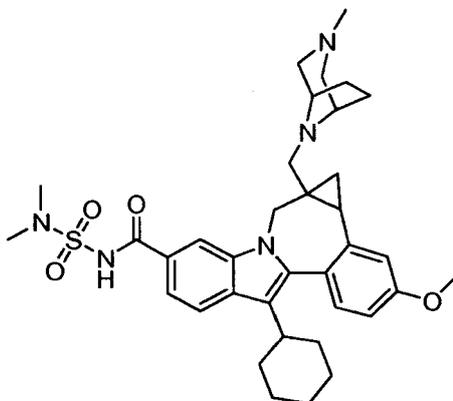
(+/-) 8-Ciclohexil-N-(dimetilaminosulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(morfolinometil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (12a/)



El Compuesto 12a se purificó por medio de HPLC preparativa y se aisló como un sólido blanco. CL/EM: Tiempo de retención: 1,795 min; m/e 607 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): se observó que el Compuesto 12a existe como rotámeros de interconversión.

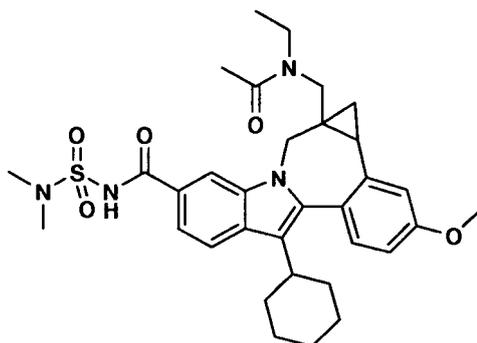
## ES 2 357 076 T3

(+/-) 8-Ciclohexil-N-(dimetilaminosulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (12b/)



El Compuesto 12b se purificó por medio de HPLC preparativa y se aisló como un sólido blanco. CL/EM: Tiempo de retención: 1,903 min; m/e 646 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): se observó que el Compuesto 12b existe como rotámeros de interconversión.

(+/-) 8-Ciclohexil-N-(dimetilaminosulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(N-etilacetamido)metil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (13a/)



El Compuesto 13a se purificó por medio de HPLC preparativa y se aisló como un sólido beis. CL/EM: Tiempo de retención: 2,590 min; m/e 607 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): se observó que el Compuesto 13a existe como rotámeros de interconversión.

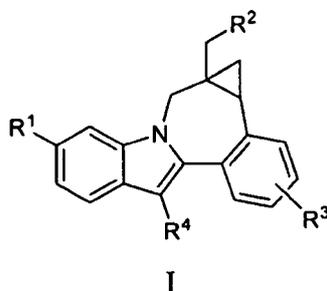
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5

10

15



20

en la que:

R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

25

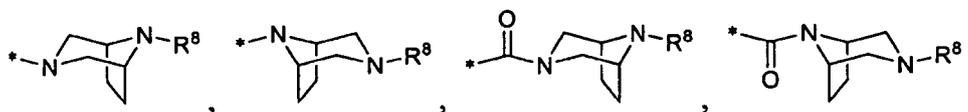
R<sup>2</sup> es hidroxilo, alcoxi, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), OCON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>) o N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>); o

R<sup>2</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes alquilo; o

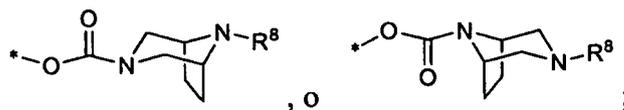
30

R<sup>2</sup> es

35



40



45

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxilo, benciloxi o alcoxi;

50

R<sup>4</sup> es cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

55

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;

60

R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo;

65

R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes alquilo;

## ES 2 357 076 T3

R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo;

5 R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo; o

N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>) tomado junto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino y está sustituido con 0 a 3 sustituyentes alquilo;

10 R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo o alquilCO;

R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo;

en los que

15 “alquilo” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 átomos de carbono;

20 “alqueno” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un enlace doble;

“cicloalquilo” significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 átomos de carbono;

25 “hidroxialquilo”, “alcoxi” y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo;

“haloalquilo” y “haloalcoxi” incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo monohalo sustituido a alquilo perhalo sustituido;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub>, o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

35 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

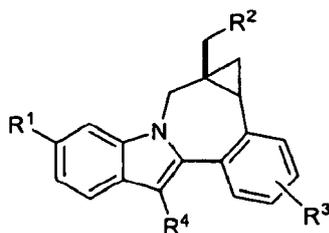
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es metoxi.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es ciclohexilo.

40 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 según la siguiente estereoquímica.

45

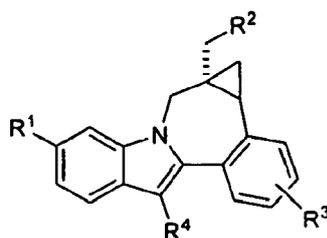


50

55

8. Un compuesto de la reivindicación 1 según la siguiente estereoquímica.

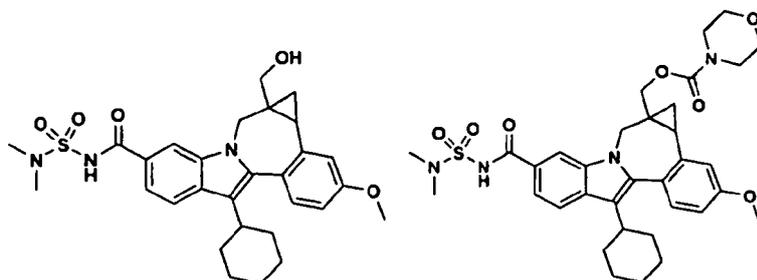
60



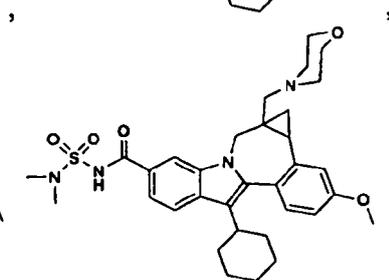
65

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

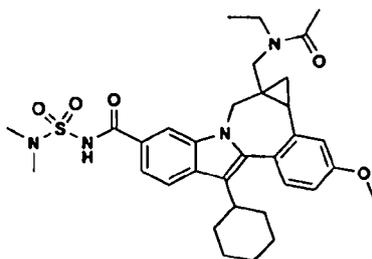
5



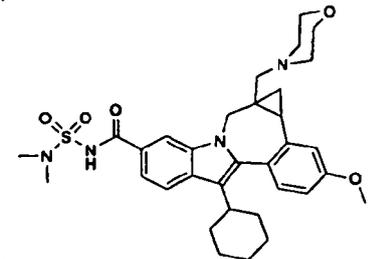
10



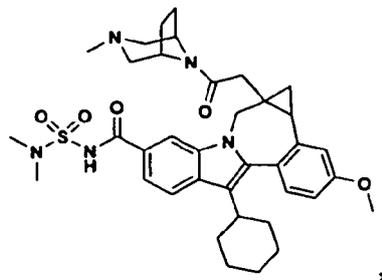
15



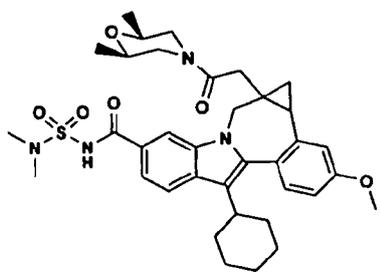
20



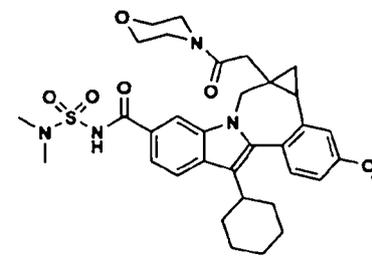
25



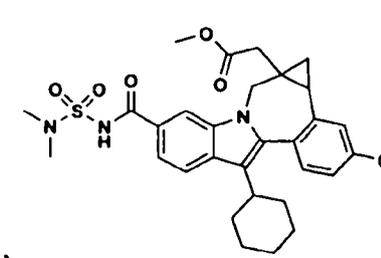
30



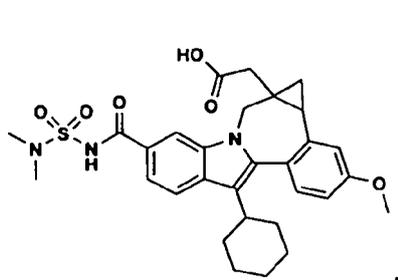
35



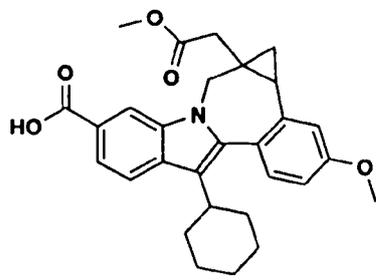
40



45



50



55

, y ;

60

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

11. La composición de la reivindicación 10, que además comprende al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones,

## ES 2 357 076 T3

ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasas de VHC, inhibidores de serina proteasas, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de la proteína NS4B de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de ensamblaje de VHC, inhibidores de salida de VHC, inhibidores de la proteína NS5A de VHC, inhibidores de la proteína NS5B de VHC e inhibidores de replicón de VHC.

5

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en un procedimiento para tratar la infección de hepatitis C.

10

13. El compuesto según la reivindicación 12, que además comprende el uso de al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasas de VHC, inhibidores de serina proteasas, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de la proteína NS4B de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de ensamblaje de VHC, inhibidores de salida de VHC, inhibidores de la proteína NS5A de VHC, inhibidores de la proteína NS5B de VHC e inhibidores de replicón de VHC.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65