



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 737**

51 Int. Cl.:
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07761873 .4**
96 Fecha de presentación : **04.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2024375**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

54 Título: **Inhibidores de NS5B del VHC de indolobenzazepina condensados con ciclopropilo.**

30 Prioridad: **17.05.2006 US 801125 P**
19.05.2006 US 802005 P
16.10.2006 US 852084 P
14.03.2007 US 894757 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2011

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

72 Inventor/es: **Bender, John A.;**
Ding, Min;
Gentles, Robert G. y
Hewawasam, Piyasena

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 737 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

Inhibidores de NS5B del VHC de indolobenzazepina condensados con ciclopropilo

Antecedentes de la invención

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

El VHC es un virus de ARN de polaridad positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la gran similitud en la región 5' no traducida, el VHC ha sido clasificado como un género diferente de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de polaridad positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y único.

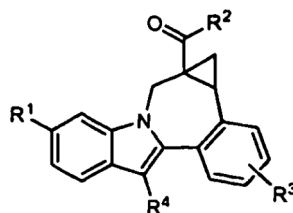
Dentro de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos codificados en todo el genoma del VHC se encuentra una considerable heterogeneidad. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC se diferencian en su distribución en todo el mundo y la significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo difícil de conseguir a pesar de numerosos estudios del efecto positivo de genotipos sobre la patogénesis y la terapia.

El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas 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) es llevada a cabo por dos proteasas víricas. La primera se cree que es una metaloproteasa y se 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 subsiguientes cadena abajo de NS3, tanto es cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando como cofactor para la NS3 proteasa y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La compleja formación de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los sucesos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (también referida como polimerasa de VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B de VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242).

Actualmente, la terapia de VHC más efectiva emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, conduciendo a una eficacia sostenida en el 40% de los pacientes (Poynard, T et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Resultados clínicos recientes demostraron que el interferón alfa pegilado es superior a interferón alfa no modificado como monoterapia (Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). No obstante, incluso con pautas terapéuticas experimentales que conllevan combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no experimenta una reducción sostenida en la carga viral. Así, hay una necesidad clara e importante de desarrollar procedimientos terapéuticos efectivos para tratamiento de infección por el VHC.

Descripción de la invención

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I

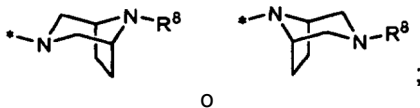


I

en la que:

R¹ es CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R² es



R³ es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi, alcoxi o haloalcoxi;

5 R⁴ es cicloalquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, (R⁹)₂NSO₂ o (R¹⁰)SO₂;

R⁷ es hidrógeno o alquilo;

10 R⁸ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;

R⁹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y

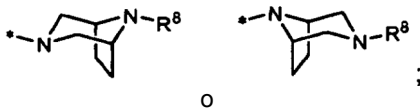
R¹⁰ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que

R¹ es CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R² es un



20 R³ es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;

R⁴ es cicloalquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, (R⁹)₂NSO₂ o (R¹⁰)SO₂;

R⁷ es hidrógeno o alquilo;

25 R⁸ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es acetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R¹ es CONR⁶R⁷; R⁶ es alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, (R⁹)₂NSO₂ o (R¹⁰)SO₂; y R⁷ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es metoxi.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R⁴ es ciclohexilo.

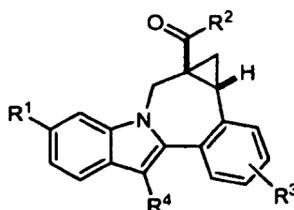
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^6 es $(R^9)_2NSO_2$ o $(R^{10})SO_2$.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^6 es $(\text{dimetilamino})SO_2$.

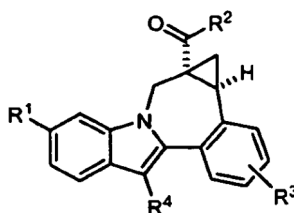
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^6 es alquil-SO_2 .

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^6 es isopropil-SO_2 .

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



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



- 10 Cualquier alcance de cualquiera de las variables, incluyendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} , se puede usar de forma independiente con el alcance de cualquier caso de una variable.

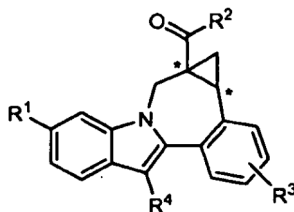
A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos.

- 15 "Alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por 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. "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Se pretende que los términos entre paréntesis y multiparéntesis aclaren las relaciones de formación de enlaces para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R.
- 20

- La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas salinas aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cansilato, 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, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.
- 25

- 30 Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véanse, por ejemplo, las estructuras más adelante). La invención incluye todas las formas estereoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros así como mezclas de estereoisómeros tales como racematos. Algunos estereoisómeros se pueden fabricar usando procedimientos conocidos en la técnica.

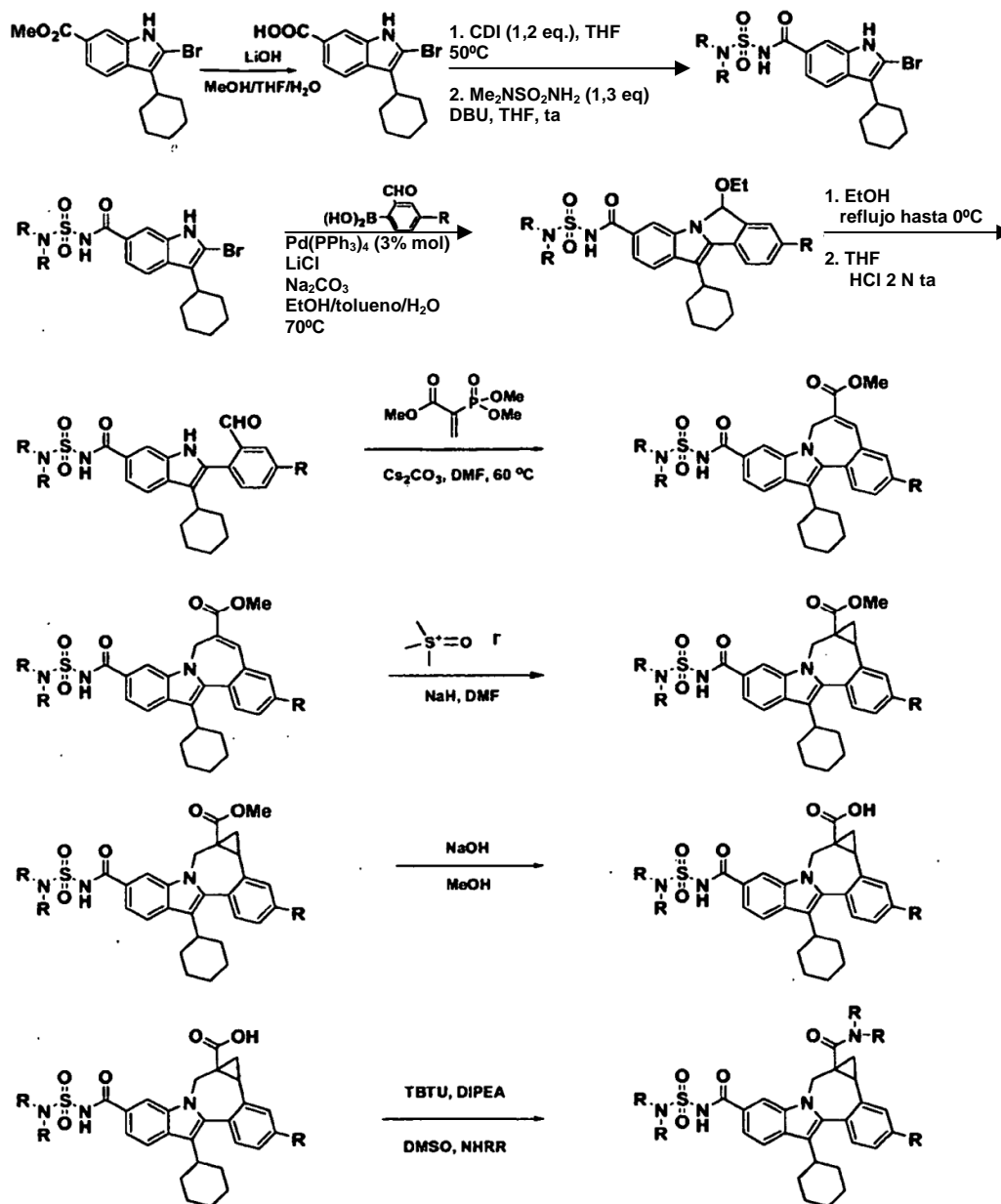
- 35 Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados se pueden separar en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos conocidos corrientemente en la técnica. Se pretende que el uso de cuñas y marcas en las descripciones de estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas indiquen únicamente la estereoquímica relativa y no se interpretará como que supone las asignaciones de estereoquímica absoluta.



Procedimientos de síntesis

- Los compuestos se puede preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica que incluyen los descritos más adelante. Se conocen en la técnica algunos reactivos e intermedios. Otros reactivos e intermedios se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Se pretende que las variables (por ejemplo sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos sólo ilustren cómo preparar y no se confundan con variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas dentro de los esquemas siguen generalmente convenciones usadas en la técnica.
- 5
- 10 Se puede hidrolizar 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo a ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (Véase el Esquema 1). Este compuesto se puede condensar con una diversidad de sulfonilureas, usando por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol en combinación con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en THF anhidro. Las acil sulfamidas resultantes se pueden someter a reacciones de acoplamiento conocidas con una diversidad de ácidos o ésteres 2-formil borónicos, usando por ejemplo, condiciones de acoplamiento de Suzuki, para proporcionar
- 15 intermedios hemiaminales cíclicos del tipo representado. Estos compuestos se pueden convertir en derivados de indolobenzazepinas por tratamiento con 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo bajo influencia de carbonato de cesio en DMF por reacciones consecutivas de Michael y Horner Emmons.
- 20 Se pueden generar derivados de éster ciclopropílico condensados relacionados por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo el tratamiento de los ésteres de indolobenzazepina con yoduro de trimetil sulfoxonio bajo condiciones fuertemente básicas en DMSO. El resto éster alifático residual en los ciclopropanos condensados resultantes se puede hidrolizar y se pueden condensar los ácidos producto con una diversidad de piperazinas con puente alquilo. Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etilamina en DMSO pueden dar piperazina carboxamidas con puente alquilo.

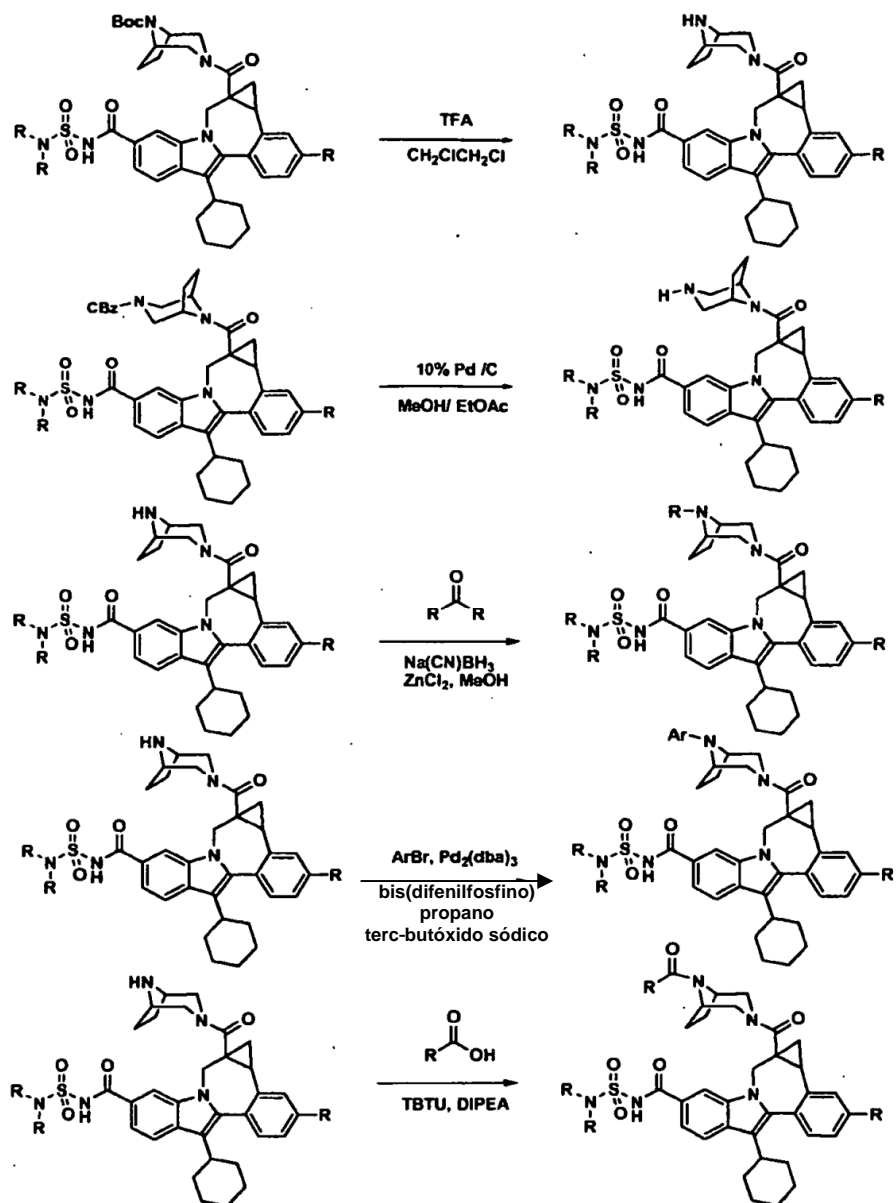
Esquema 1.



También se pueden acoplar piperazinas protegidas en N con los ácidos de indolobenzazepina intermedios y se pueden desproteger las piperazina carboxamidas resultantes usando procedimientos conocidos en la técnica y derivatizarse usando una diversidad de protocolos de síntesis, algunos ejemplos ilustrativos de los cuales se muestran a continuación (Véase el Esquema 2).

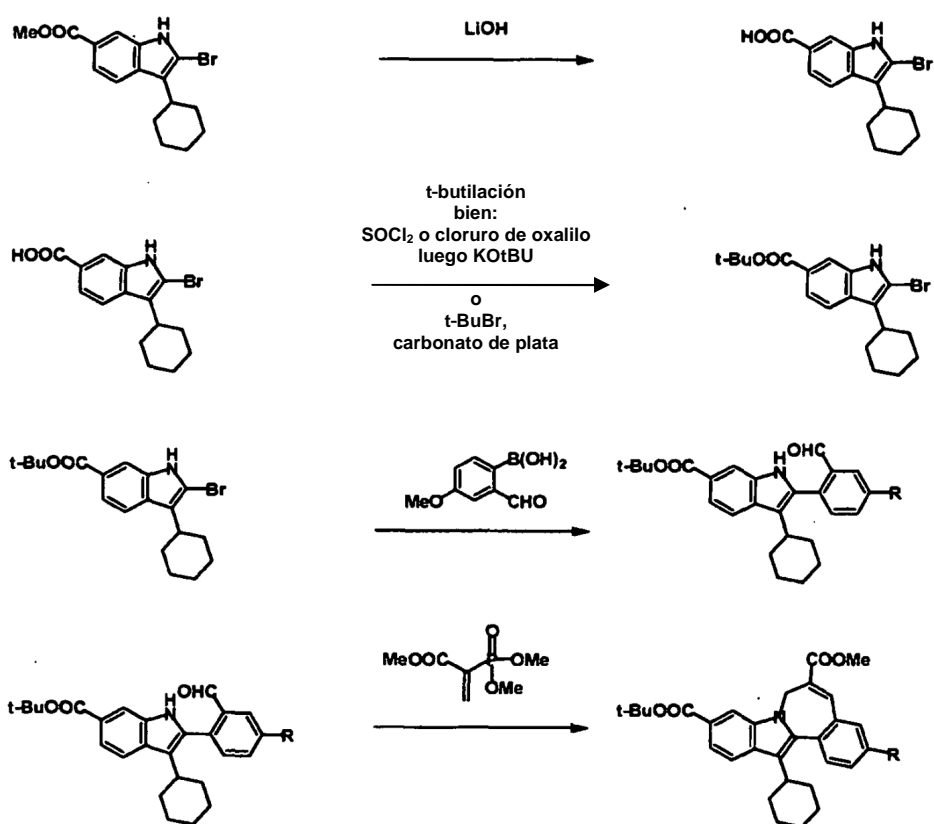
5

Esquema 2.



Un intermedio útil para la síntesis de algunos compuestos de la invención implica la preparación del éster terc-butílico indolobenzazepina mostrado en el Esquema 3.

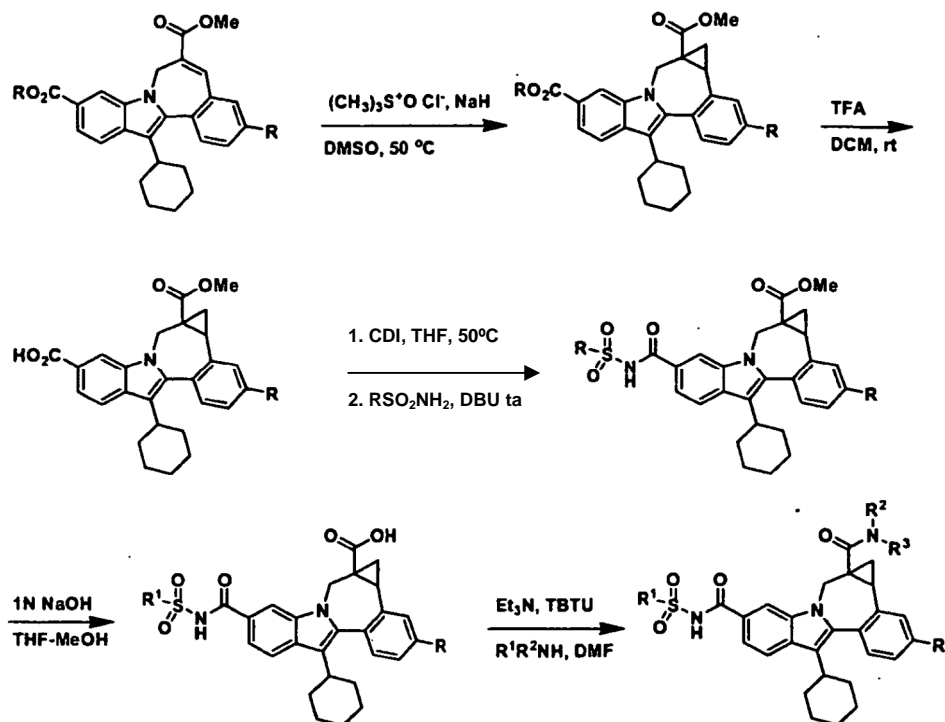
Esquema 3.



5 Esta metodología implica hidrólisis catalizada por bases del éster metílico de indol mostrado, seguido por su reacción con cloruro de tionilo y terc-butóxido potásico, o alquilación con carbonato de plata y bromuros de terc-butilo. El compuesto resultante se puede transformar usando análogos químicos que se han descrito anteriormente para proporcionar las éster indolobenzazepinas mixtas mostradas antes.

10 Estos intermedios son útiles en un procedimiento alternativo que se puede emplear para la preparación de acilsulfamida y acilsulfonamida piperazinas con puente alquilo, como se muestra en el Esquema 4. La ciclopropanación de un intermedio de éster t-butílico de indolobenzazepina y posterior apertura del grupo éster t-butílico puede generar el ácido que se puede acoplar a una diversidad de sulfonamidas y sulfonilureas. La posterior hidrólisis proporciona el ácido alifático relacionado, que se puede acoplar con una diversidad de piperazinas con puente alquilo. Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etilamina en DMSO pueden dar las piperazina carboxamidas con puente alquilo.

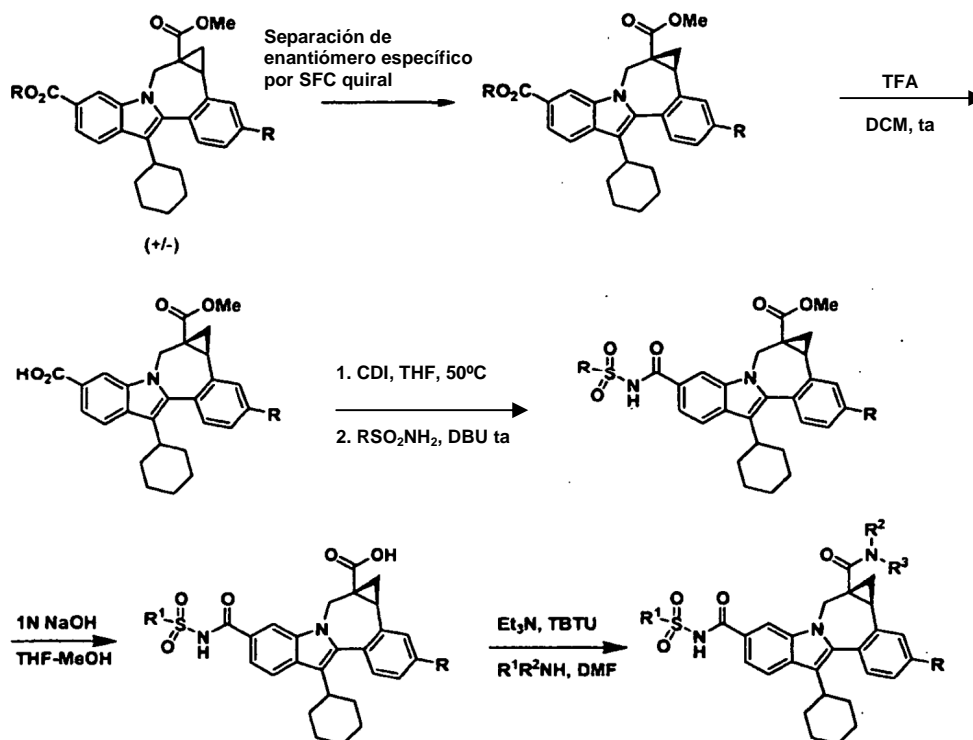
Esquema 4.



Existen algunos ejemplos como mezclas estereoméricas. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos. Se conocen bien en la técnica los procedimientos para fraccionar mezclas estereoméricas (HPLC), e incluyen aunque no quedan limitadas a las mismas: cromatografía con fluido supercrítico quiral preparativa (SFC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En el Esquema 5 se muestra un ejemplo que usa esta técnica.

5

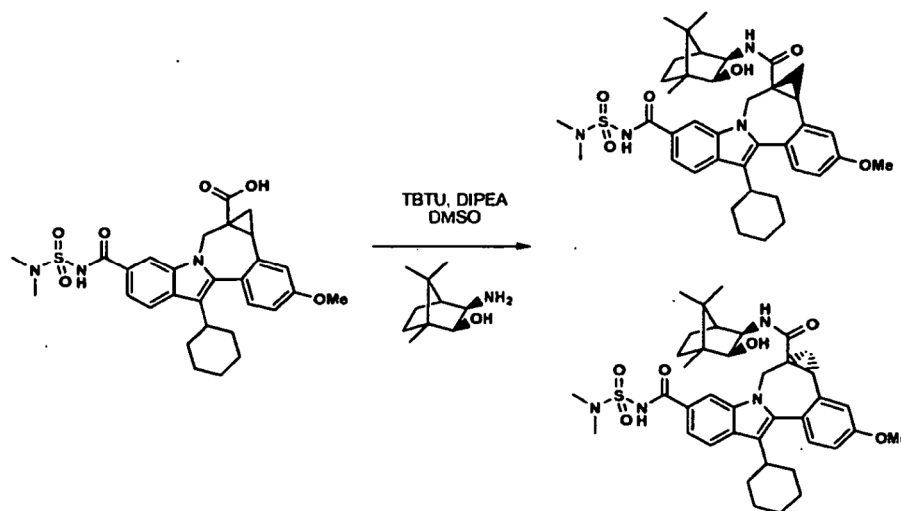
Esquema 5.



Un procedimiento adicional para conseguir tales separaciones implica la preparación de mezclas de diastereómeros que se pueden separar usando una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de esta técnica se muestra a continuación (Esquema 6).

5

Esquema 6.

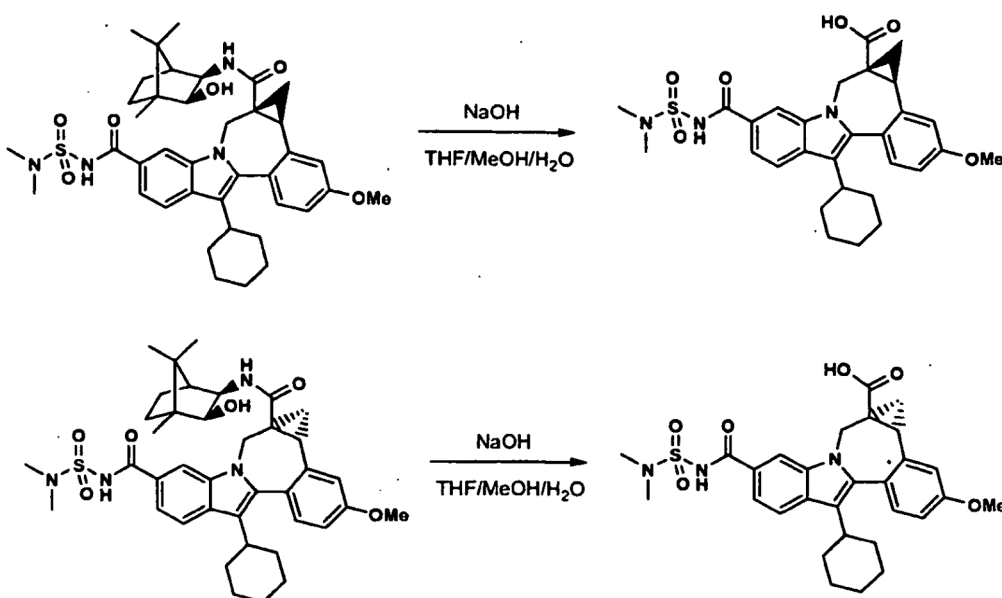


Diastereómeros separados por HPLC de fase inversa

10

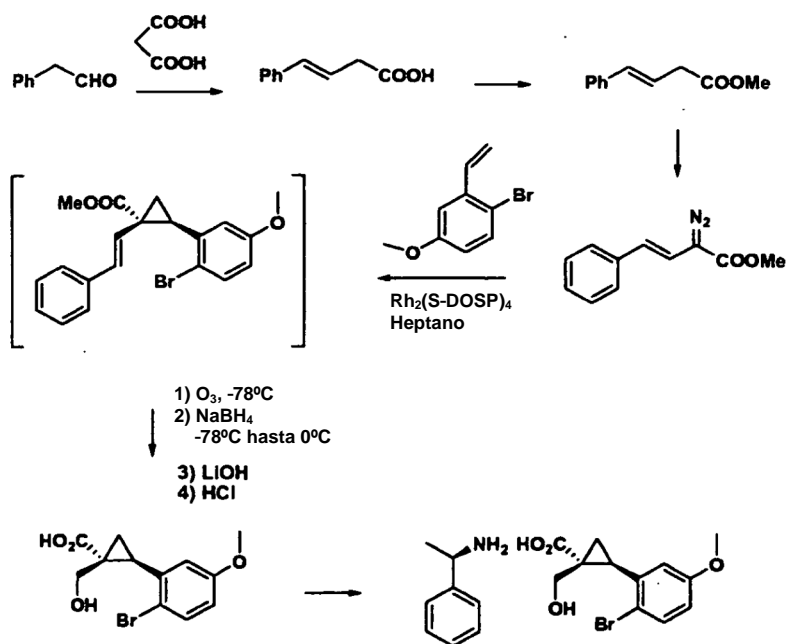
Algunas amidas diastereoméricas se pueden separar usando HPLC de fase inversa. Después de hidrólisis, los ácidos ópticamente activos resultantes se pueden acoplar con derivados de piperazina con puente (Esquema 6). Por ejemplo, se pueden usar tetrafluorborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etilamina en DMSO para dar piperazina carboxamidas con puente alquilo. Otros procedimientos de acoplamiento de ácido amina convencionales también se pueden usar para dar carboxamidas ópticamente activas.

Esquema 6.

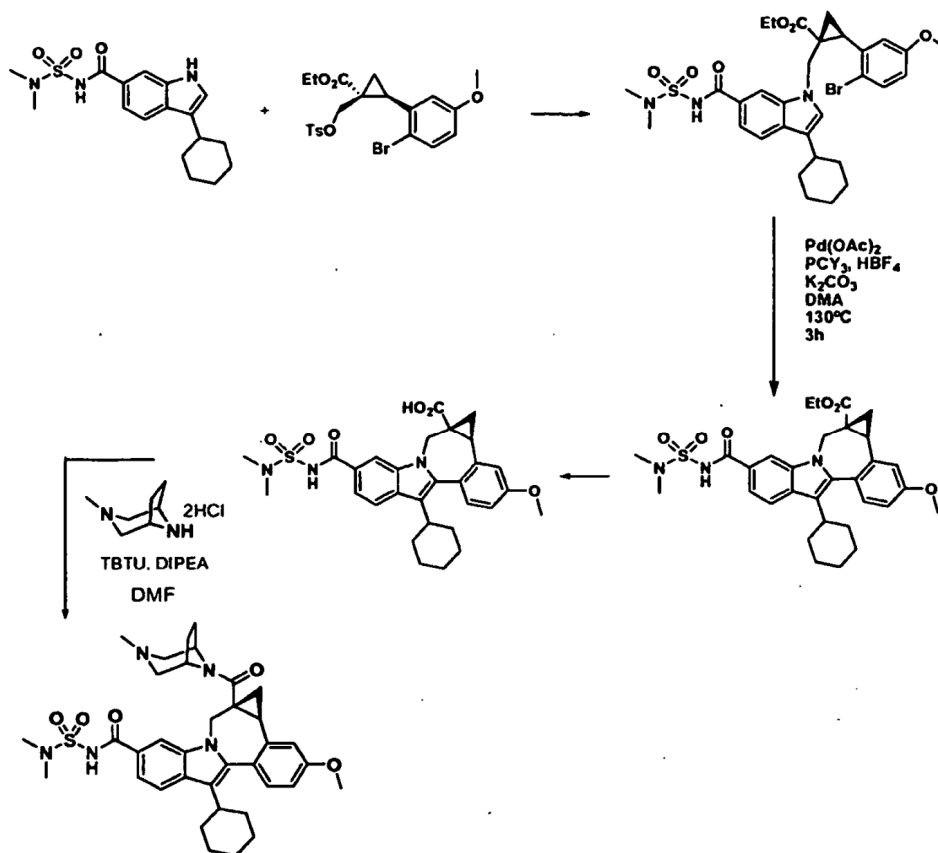


15 Los Esquemas 7-9 ilustran otros procedimientos para preparar intermedios y compuestos.

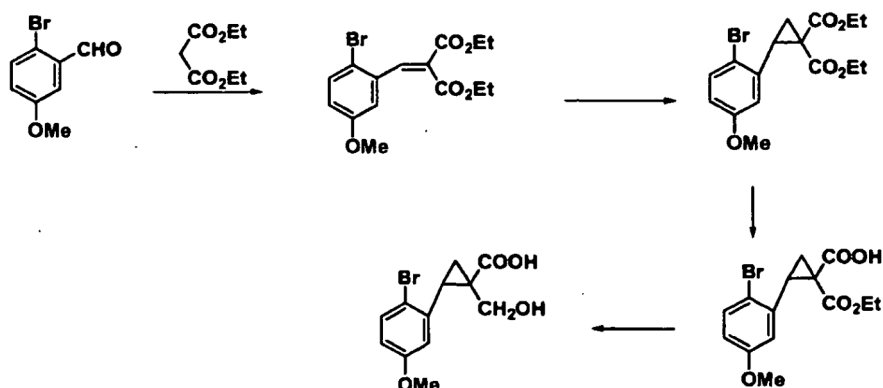
Esquema 7.



Esquema 8.



Esquema 9.



Procedimientos biológicos

5 Los compuestos demostraron actividad contra NS5B de VHC tal como se determinó en los siguientes ensayos de RdRp de VHC.

10 *Clonación, expresión y purificación de RdRp NS5B de VHC.* Se clonó el ADNc que codifica la proteína NS5B del VHC, genotipo Ib, en el pET21, un vector de expresión. Se expresó la proteína con un truncamiento de 18 aminoácidos del extremo C-terminal para potenciar la solubilidad. Se usó la línea celular competente BL21(DE3) de E. coli para la expresión de la proteína. Se cultivaron los cultivos a 37°C durante ~ 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptima de 2,0 a 600 nm. Se enfriaron los cultivos hasta 20°C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina reciente hasta una concentración final de 50 µg/ml y se cultivaron las células durante la noche a 20°C.

Se lisaron los sedimentos celulares (3L) para la purificación proporcionando 15-24 mg de NS5B purificada.

15 El tampón de lisis consistía 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, MgCl₂ 10 mM, desoxirribonucleasa I 15 µg/ml, y tabletas de inhibidor de proteasa TM completo (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, se resuspendieron los sedimentos celulares congelados usando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, se sometieron a ultrasonidos alícuotas del lisado sobre hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. Se centrifugó el lisado sonicado a 100.000 x g durante 1 h a 4°C y se filtró a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

20 La proteína se purificó usando tres etapas secuenciales de cromatografía:

25 Heparina-sefarosa CL-6B, polyU-sefarosa 4B e Hitrap SP-sefarosa (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl₂ ni inhibidor de proteasa y se ajustó la concentración de NaCl del tampón de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Se eluyó cada columna con un gradiente de NaCl que variaba en longitud desde 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90% basándose en el análisis SDS-PAGE. Se tomaron alícuotas de la enzima y se almacenaron a -80°C.

30 *Ensayo de enzima de RdRp NS5B de VHC convencional.* Se llevaron a cabo ensayos del genotipo Ib de RdRp de VHC en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Costar 3912). El tampón de ensayo está compuesto por Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl₂ 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de ARNse (Promega N2515) 1,6 U, BSA (Promega R3961) 0,1 mg/ml y glicerol al 2%. Se diluyeron en serie todos los compuestos (3 veces) en DMSO y se diluyeron además en agua de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. Se usó la enzima de genotipo Ib de RdRp de VHC a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde de polyA a 6 nM y se usó un cebador oligo dT12 biotinilado a 180 nM de concentración final. Se obtuvo el molde comercialmente (Amersham 27-4110). El cebador biotinilado se preparó por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 06 µCi (UTP total 0,29 µM). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de enzima, se incubaron a 30°C durante 60 min y se detuvieron añadiendo 25 µl de EDTA 50 mM que contenía microesferas de SPA (4 µg/µl, Amersham RPNQ 0007). Se leyeron las placas en un Top Count NXT de Packard después de >1 h de incubación a temperatura ambiente.

40 *Ensayo de enzima de RdRp NS5B de VHC modificado.* Se realizó un ensayo modificado de enzima esencialmente tal como se describió para el ensayo convencional de enzima, excepto por lo siguiente: Se precapturó el cebador oligo dT12 biotinilado sobre microesferas de SPA recubiertas de estreptavidina mezclando el cebador y las microesferas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró el cebador no unido después de la centrifugación. Se resuspendieron las microesferas unidas a cebador en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5 y se usaron en el ensayo a concentraciones finales de 20 nM de cebador y 0,67 µg/µl de microesferas. Orden

de adición en el ensayo: Se añadió enzima (14 nM) al compuesto diluido seguido de la adición de una mezcla de molde (0,2 nM), 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µM) y microesferas unidas a cebador, para iniciar la reacción; las concentraciones dadas son las finales. Se dejaron transcurrir las reacciones durante 4 horas a 30°C.

5 Los valores de CI_{50} se determinaron para los compuestos usando siete [I] diferentes. Se calcularon los valores CI_{50} a partir de la inhibición usando la fórmula $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

10 *Preparación de ensayo de FRET.* Para realizar el ensayo de cribado de FRET de VHC, se usaron placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani et al, Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) contiene un donante de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se inactiva mediante transferencia de energía de resonancia (RET) intermolecular entre el donante y el aceptor, pero como la proteasa NS3 escinde el péptido, los productos se liberan a partir de la inactivación RET y la fluorescencia del donante se hace evidente. El reactivo de ensayo se preparó como sigue: Reactivo de lisis de cultivo celular de luciferasa celular 5X de Promega (#E153A) se diluye hasta 1X con dH_2O , se añade NaCl hasta una concentración final de 150 mM, el péptido de FRET se diluye hasta una concentración final de 20 µM a partir de una solución madre 2 mM.

15 Para preparar las placas, se tripsinizaron células con replicón VHC, con o sin un gen indicador de luciferasa de Renilla, y se colocaron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos con compuestos de ensayo valorados añadidos en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto control (inhibidor de proteasa de VHC), y la última fila contenía células sin compuesto. Entonces se colocaron las placas en un incubador de CO_2 a 37°C.

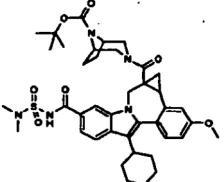
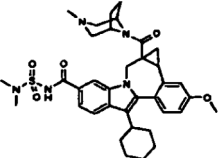
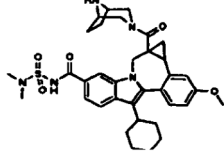
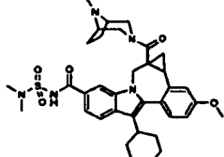
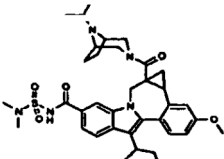
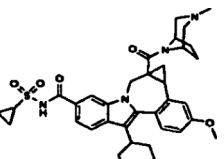
20 *Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación de ensayo de FRET), se retiró la placa en diversos momentos y se añadió por pocillo solución de azul Alamar (Trek Diagnostics, #00-100) como medida de la toxicidad celular. Después de la lectura en un instrumento Cytofluor 4000 (PE Biosystems), se aclararon las placas con PBS y entonces se usaron para el ensayo de FRET mediante la adición de 30 µl del reactivo de ensayo de péptido de FRET descrito anteriormente (Preparación de ensayo de FRET) por pocillo. Se colocó entonces la placa en el instrumento Cytofluor 4000 que se había ajustado a 340 nm de excitación/490 nm de emisión, a modo automático durante 20 ciclos y se leyó la placa en un modo cinético. Típicamente, la relación señal/ruido usando un análisis de punto final después de las lecturas fue de al menos el triple. De manera alternativa, después de la lectura con azul Alamar, se aclararon las placas con PBS, 50 µl de DMEM (rico en glucosa) sin que se añadiera rojo fenol y a continuación se usaron las placas para el ensayo de luciferasa usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo de Promega.

30 Se determinó el análisis del compuesto mediante cuantificación de la inhibición relativa del replicón de VHC y de los valores relativos de citotoxicidad. Para calcular los valores de citotoxicidad, las señales de fluorescencia de azul Alamar medias a partir de los pocillos de control se fijaron como no tóxicas al 100%. Se dividieron entonces las señales individuales en cada uno de los pocillos de compuesto de ensayo por la señal de control media y se multiplicó por 100% para determinar el porcentaje de toxicidad. Para calcular los valores de la inhibición del replicón de VHC, se obtuvo un valor inicial medio a partir de los dos pocillos que contenían la cantidad más alta de inhibidor de proteasa de VHC al final del período de ensayo. Estos valores fueron similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin tratamiento previo.

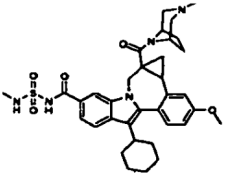
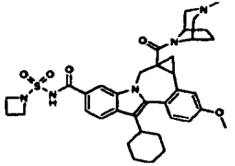
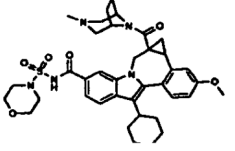
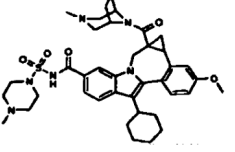
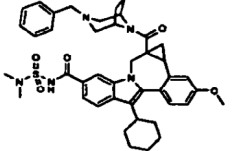
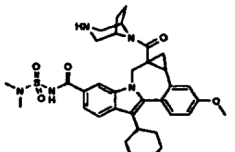
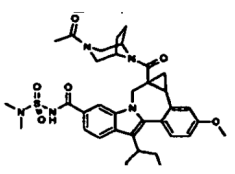
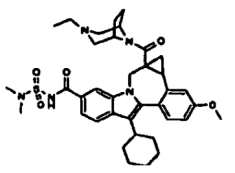
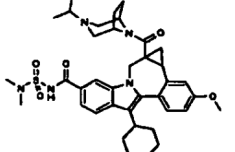
40 Se restaron entonces los valores iniciales de la señal media obtenida a partir de los pocillos de control y este valor se usó como actividad al 100%. Se dividieron entonces las señales individuales en cada uno de los pocillos de prueba de compuesto por los valores de control medios después de restar el valor inicial y se multiplicó por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Se calcularon los valores de CE_{50} para una valoración del inhibidor de proteasa como la concentración que provoca una reducción del 50% en la actividad de luciferasa o FRET. Se usaron los dos valores generados por la placa de compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y el porcentaje de actividad para determinar compuestos de interés para el posterior análisis.

45 En la Tabla 1 se muestran datos representativos para algunos compuestos.

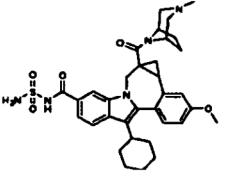
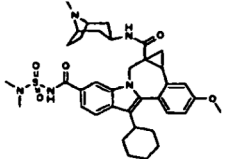
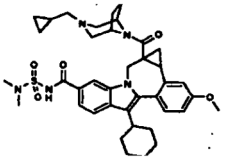
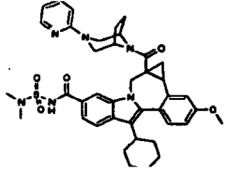
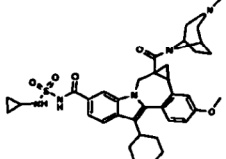
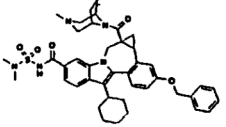
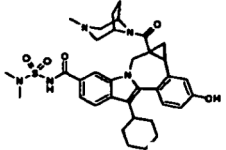
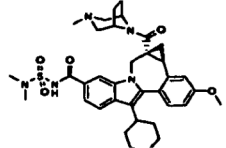
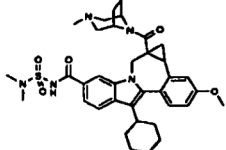
Tabla 1.

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	C	B
	B	B
	B	B
	B	B
	C	B
	B	B

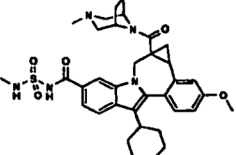
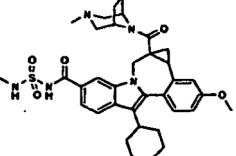
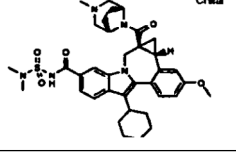
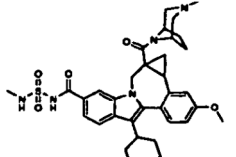
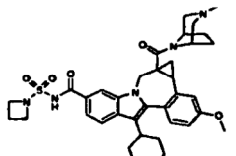
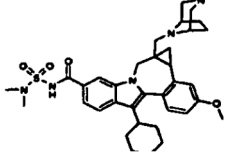
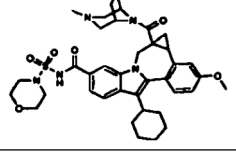
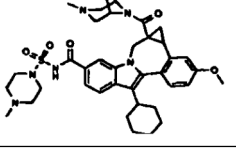
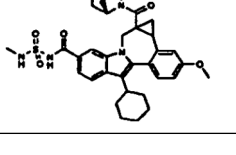
(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

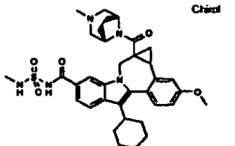
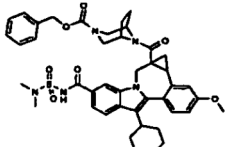
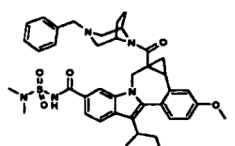
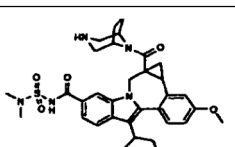
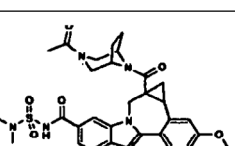
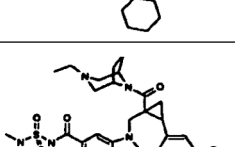
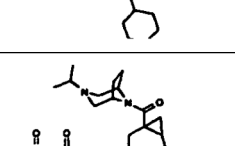
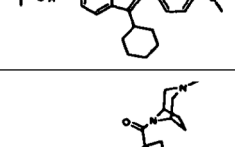
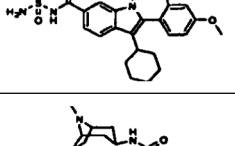
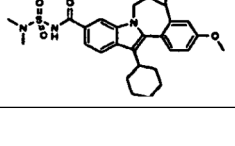
(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

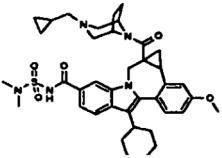
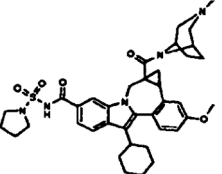
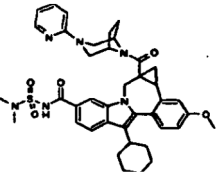
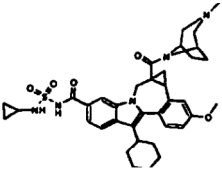
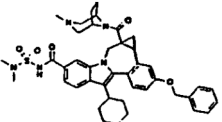
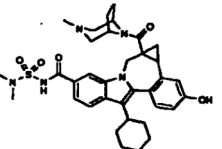
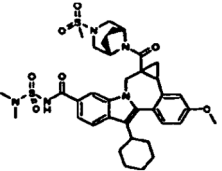
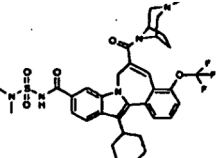
(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

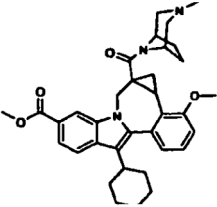
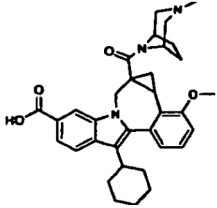
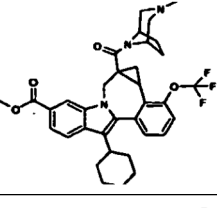
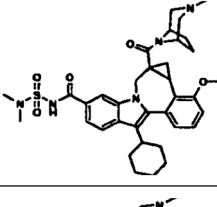
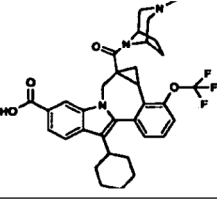
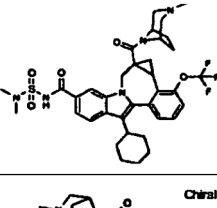
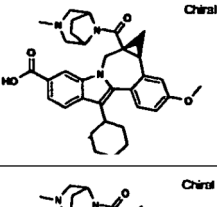
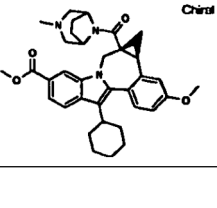
(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

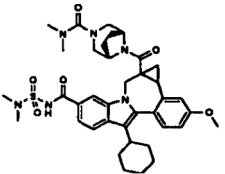
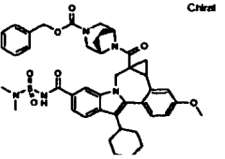
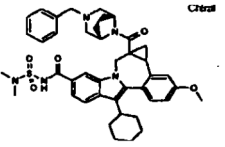
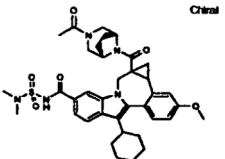
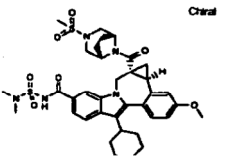
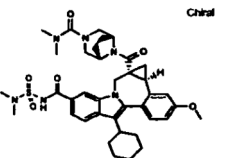
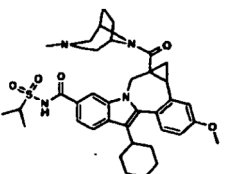
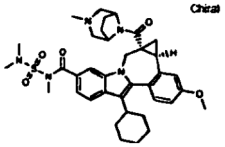
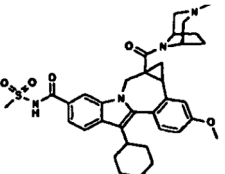
(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	A	A

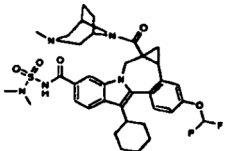
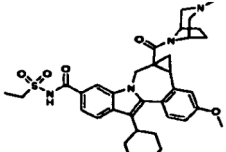
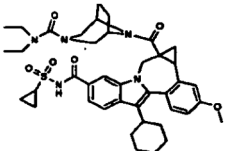
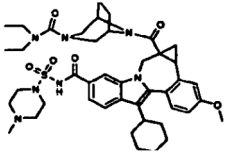
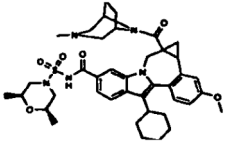
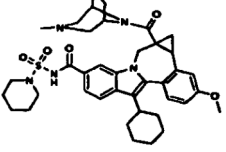
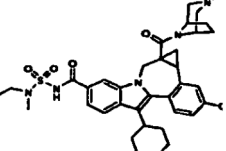
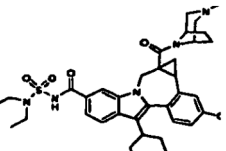
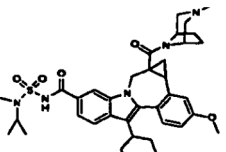
(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	A	
	B	B
	A	
	B	A
	B	B
	B	B
		
		

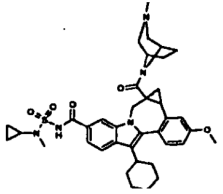
(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	A	D
	B	B

(continuación)

Estructura	Cl ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

(continuación)

Estructura	CI ₅₀	CE ₅₀
	B	B
<p>A>0,5 μM; B 0,001 μM -0,5 μM; C <0,02 μM pero no se determinó un valor exacto; D>0,04 μM; pero no se determinó un valor exacto; los valores de CI₅₀ se determinaron usando el protocolo de preincubación. los valores de CE₅₀ se determinaron usando el ensayo de FRET.</p>		

Composiciones farmacéuticas y Procedimientos de tratamiento

- 5 Los compuestos demuestran actividad contra NS5B de VHC y pueden ser útiles en el tratamiento de VHC y de infección por el VHC. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la invención es una composición que comprende además un compuesto que tiene actividad anti-VHC.
- 10 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 linfoblastoide tau.
- 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 ciclosporina A.
- 15 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 la respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 20 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 del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un nucleósido análogo para el tratamiento de una infección por VHC.
- Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.
- 25 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 en contacto el replicón de VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente del mismo.
- 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 en contacto la proteína NS5B de VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente del mismo.
- 30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón de VHC. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con (antes de, después de, o de forma concurrente con) otro compuesto que tenga actividad anti-VHC.

5 En otro aspecto de la invención, el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón.

En otro aspecto de la invención el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

En otro aspecto de la invención, el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

En otro aspecto de la invención, la ciclosporina es ciclosporina A.

10 En otro aspecto de la invención el otro el compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de la respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

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

En otro aspecto de la invención el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana en el ciclo de vida del VHC distinta de la proteína NS5B del VHC.

20 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerido para proporcionar un beneficio significativo al paciente tal como se entiende por los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus VHC y adecuada para tratamiento terapéutico tal como se entiende por los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

25 "Tratamiento", "tratamiento terapéutico", "pauta de tratamiento", "infección por VHC" y términos relacionados se usan como se entiende por los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

30 Los compuestos de esta invención se dan generalmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que es necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes y se usan generalmente excipientes convencionales (tales como agentes de unión y agentes humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) para las composiciones.

35 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación farmacéutica y se prefieren las composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 hasta 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones farmacéuticas son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. Generalmente, estarán presentes otros agentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 0,25-1000 mg/unidad.

40 Las composiciones líquidas están normalmente en intervalos de dosificación farmacéutica unitaria. Generalmente, las composiciones líquidas estarán en un intervalo de dosificación farmacéutica unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, estarán presentes otros agentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.

45 La invención comprende todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Generalmente, la pauta de dosificación será similar a la de otros agentes usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria variará de 1-100 mg/kg de peso corporal por día. Generalmente, se requiere más compuesto oralmente y menos parenteralmente. La pauta de dosificación específica, sin embargo, se determinará por un médico usando el juicio médico habitual.

50 La invención también incluye procedimientos en los que el compuesto se administra en un tratamiento terapéutico de combinación. Es decir, el compuesto puede usarse combinado con, pero de manera separada de, otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto se administrará en general en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal por día en combinación con otros agentes. Los otros agentes se administrarán generalmente en cantidades usadas terapéuticamente. La

pauta de dosificación específica, sin embargo, se determinará por un médico usando juicio médico habitual.

En la Tabla 2 se enumeran algunos ejemplos de compuestos adecuados para composiciones y procedimientos.

Tabla 2.

Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
Omega IFN	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A IFN- α 2a Roferon A	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirina	IFN- α 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- α 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Albuferon -a	IFN- α 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirina	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- γ	Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS14803	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- α 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 Zadaxina	IFN- α 2b/al-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirina	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidina	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

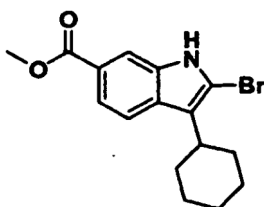
Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
Heptazima	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirina	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron Ribavirina PEGilado	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazima	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1 α	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- β y EMZ701 IFN- β y	EMZ701	TransitionTherapeuticsInc., Ontario, Canada
Batabulina (T67)	Inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation,
XTL-6865 (XTL-002)	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
SCH 503034	Inhibidor de la 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- β	Interferón- β -1a	Serono
Zadaxin	Inmunomodulador	SciClone
Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288, 26 de mayo de 2005	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.

Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
2'C Metil adenosina	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead

Descripción de realizaciones específicas

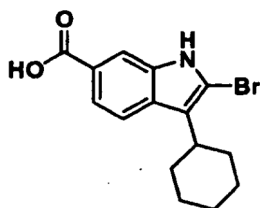
- A no ser que se indique de otro modo, los datos de CLEM de los siguientes intermedios y ejemplos se adquirieron usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de interrupción: Tiempo de gradiente + 1 minuto;
- 5 Concentración de partida: 0% de B a no ser que de indique de otro modo; Eluyente A: CH₃CN al 5%/ H₂O al 95% con NH₄OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10 % / H₂O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Eluyente B: CH₃CN al 95%/ H₂O al 5% con NH₄OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10 % / H₂O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Columna A: Phenomenex C18 de 10μ 4,6 x 50 mm; Columna B: Phenomenex C18 de 10μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex C18 de 10μ 4,6 x 50 mm; Columna D: Phenomenex C18 Lina de 5μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex C18 de 5μ 4,6 x 50 mm.

Intermedio 1



- 15 *Éster metílico del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico.* Se añadió en porciones (durante 10 minutos) tribromuro de piridinio recién recristalizado (recristalización en AcOH caliente (5 ml por 1 g), aclarado con AcOH frío y secado a alto vacío sobre KOH) a una solución agitada de 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (60 g, 233 mmol) (preparada usando procedimientos descritos en el documento WO2004/065367) en CHCl₃/THF (1:1, 1,25 l) a 20°C. La solución de reacción se agitó a 0-5°C durante 2,5 h, y se lavó con NaHSO₃ acuoso saturado (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El aceite rojo resultante se diluyó con Et₂O y se concentró. El sólido rosa resultante se disolvió en Et₂O (200 ml), se trató con hexanos (300 ml) y se concentró parcialmente. Los sólidos se recogieron por filtración y se aclararon con hexanos. Las aguas madres se concentraron hasta sequedad y se repitió el procedimiento. Los sólidos se reunieron proporcionando éster metílico del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (64 g, 190 mmol, 82%) como un sólido rosa apelmusado, que se usó sin posterior purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s ancho, 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 ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 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 retención 3,34 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

Intermedio 2



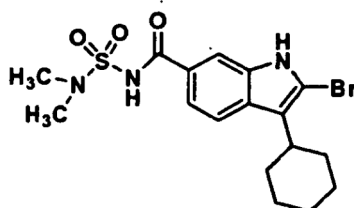
- 30 *Ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico.* Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (20 g, 60 mmol) y LiOH (3,8 g, 160 mmol) en MeOH/THF/H₂O (1 : 1 : 1, 300 ml) se calentó a 90°C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H₂O, se neutralizó con HCl 1 M (-160 ml), se diluyó con H₂O (250 ml) y se agitó durante 1 hora a TA. Los precipitados se recogieron por filtración aclarando con H₂O y se secaron proporcionando ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (cuantitativo) que se usó sin posterior purificación.

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

Se calentó a reflujo durante 3 horas una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (117 g, 349 mmol) y LiOKH₂O (26,4 g, 629 mmol) en MeOH/THF/H₂O (1:1:1, 1,8 l). La mezcla de reacción se enfrió en un

baño de hielo/H₂O hasta ~2°C, se neutralizó con HCl 1M (-650 ml) (añadido a una velocidad tal que la temperatura no superó los 5°C), se diluyó con H₂O (1 l) y se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron por filtración aclarando con H₂O y se secaron proporcionando el monosolvato en THF de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (135,5 g, 345 mmol, 99%) como un sólido amarillo, que se usó sin posterior purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,01 (s ancho, 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 ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 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 retención 2,21 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

10 Intermedio 3

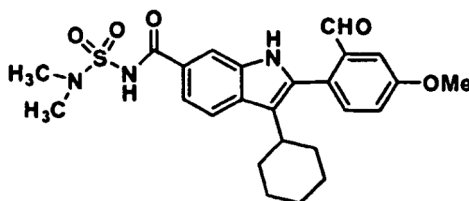


2-Bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-indol-6-carboxamida. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol) a una solución agitada de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (2,03 g, 6,3 mmol) en THF (6 ml) a 22°C. La generación de CO₂ fue instantánea y cuando se redujo, la solución se calentó a 50°C durante 1 hora y luego se enfrió hasta 22°C. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (0,94 g, 7,56 mmol) seguido por la adición gota a gota de una solución de DBU (1,34 g, 8,8 mmol) en THF (4 ml). Se continuó agitando durante 24 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La fase de acetato de etilo se lavó con agua seguido por salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El extracto se concentró hasta sequedad dejando el producto del epígrafe como una espuma amarillo pálido desmenuzable, (2,0 g, 74 %, >90 % de pureza, estimada por RMN). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,28-1,49 (m, 3 H) 1,59-2,04 (m, 7 H) 2,74-2,82 (m, 1H) 2,88 (s, 6 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 8,78 Hz, 1H) 7,91 (s, 1H) 11,71 (s, 1H) 12,08 (s, 1H).

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

A un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 1 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura, una entrada de nitrógeno y un condensador, bajo N₂, se añadió ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (102,0 g, 0,259 mol) y THF seco (300 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió en varias porciones CDI (50,3 g, 0,31 mol). La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 50 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta 30 °C, se añadió N,N-dimetilaminosulfonamida (41,7 g, 0,336 mol) en una porción seguido por adición de DBU (54,1 ml, 0,362 mol) gota a gota durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N (1:1, 2 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (1,5 l) y se secaron sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró a vacío dando el producto bruto (111,0 g). El producto bruto se suspendió en EtOAc (400 ml) a 60 °C. A la suspensión se añadió heptano (2 l) lentamente. La suspensión resultante se agitó y se enfrió hasta 0 °C. Este se filtró a continuación. La torta del filtro se aclaró con una pequeña cantidad de heptano y se secó al vacío de la instalación durante 2 días con. El producto se recogió como un sólido blanco (92,0 g, 83%). RMN de ¹H (MeOD, 300 MHz) δ 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 (M + H)⁺.

40 Intermedio 4



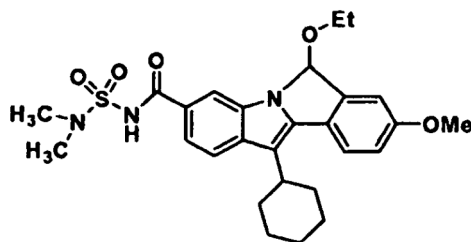
3-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida. Una mezcla de la 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-indol-6-carboxamida (4,28 g, 0,01 mol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (2,1%, 0,015 mol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (41 mg, 0,0001 mol), acetato de paladio (11,2 mg) y carbonato potásico finamente molido (4,24 g, 0,02 mol) en tolueno (30 ml) se agitó bajo reflujo y en nitrógeno durante 30 minutos, momento en el que el análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La

mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y agua, y luego se acidificó con un exceso de HCl diluido. La fase de acetato de etilo se recogió entonces y se lavó con HCl diluido, agua y salmuera. La solución orgánica se secó entonces (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 amarillo granuloso (4,8 g) que se usó directamente sin purificación posterior.

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

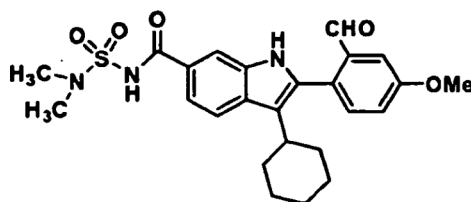
A solución suspendida de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-indol-6-carboxamida (54,0 g, 126 mmol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (29,5 g, 164 mmol) y LiCl (13,3 g, 315 mmol) en EtOH/tolueno (1:1, 1 l) se añadió una solución de Na₂CO₃ (40,1 g, 379 mmol) en agua (380 ml). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos y luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (11,3 g, 10,0 mmol). Se inyectó nitrógeno a la solución de reacción y se calentó a 70°C (control interno) durante la noche y luego se enfrió hasta ta. La reacción se diluyó con EtOAc (1 l) y EtOH (100 ml), se lavó cuidadosamente con HCl acuoso 1N (1 l) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Los sólidos residuales se agitaron con Et₂O (600 ml) durante 1 hora y se recogieron por filtración proporcionando 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (52,8 g, 109 mmol, 87%) como un polvo amarillo que se usó sin posterior purificación. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 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 ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 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 (M-H)⁺, tiempo de retención 2,56 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

Intermedio 5

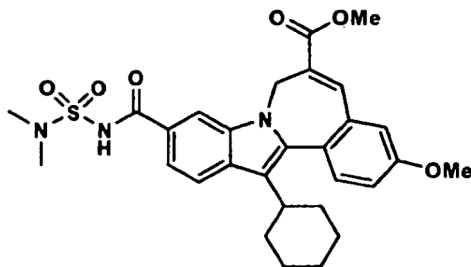


11-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida. En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5 litros equipado con un controlador de temperatura, un condensador, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico, se cargaron tolueno (900 ml), EtOH (900 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 solución resultante se burbujeó con N₂ durante 15 minutos. Se añadió una solución de Na₂CO₃ (66,8 g, 0,63 mol) en H₂O (675 ml) y la mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante otros 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (7,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 20 h. Después de enfriar hasta 35°C, se añadió lentamente una solución de HCl 1 N (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 reunidos se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a 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 HPLC, 98%.

Las aguas madres de la trituración se concentraron a vacío. El residuo se llevó a reflujo con EtOH (50 ml) durante 3 h. La solución se enfrió entonces hasta 0°C. Los precipitados se filtraron y se lavaron con TBME enfriado (5°C) (20 ml). La torta del filtro se secó al aire con vacío de la instalación dando una cantidad adicional del compuesto del epígrafe como un sólido blanco (16,0 g). Pureza HPLC, 99%. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 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, 7 H), 1,40-1,42 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H). m/z 512 (M + H)⁺.

Intermedio 6

5 3-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida. Se disolvió en THF (75 ml) 11-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida. A la solución se añadió una solución de HCl 2 N (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente bajo N₂ a ta durante 16 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con TBME enfriado (2 X 30 ml). Se secó al aire con vacío la torta del filtro durante la noche dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. Pureza HPLC, 99% RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 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)⁺.

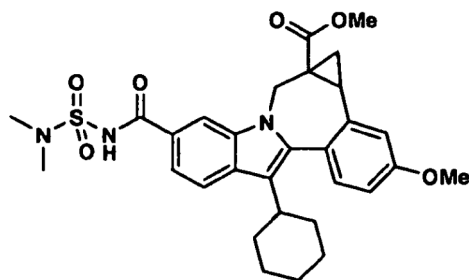
Intermedio 7

15 Éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico. 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) se agitó durante 20 horas en un baño de aceite a una temperatura de 55 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua y se acidificó con HCl diluido para precipitar el producto bruto. Se recogió el sólido, se secó y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (110 g) usando una solución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contenía ácido acético al 2%. Se reunieron las fracciones homogéneas y se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (3,9 g, 71% de rendimiento). EM: 552 (M=H⁺).

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

25 Una solución 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), carbonato de cesio (106 g, 326 mmol) en DMF (400 ml) se calentó a 60°C (temperatura del baño) durante 4,5h. Se añadieron 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 luego se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción agitada se diluyó con H₂O (1 l), se neutralizó lentamente con HCl acuoso 1N (800 ml), se agitó 3h, y luego se recogieron por filtración los precipitados.

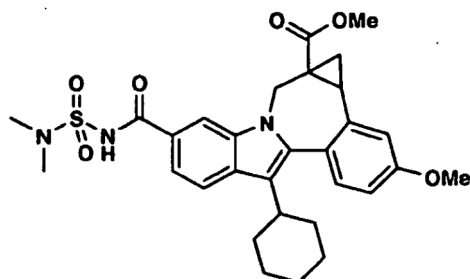
30 Se trituraron los sólidos con Et₂O (800 ml) y se secaron proporcionando éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (70,2 g, 127 mmol, 98%) como un sólido amarillo que se usó sin posterior purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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)⁻, tiempo de retención 3,21 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

Intermedio 8

Éster metílico del ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-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 al 60% en aceite, 0,953 mmol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 horas. Se añadió entonces éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-(metoxi)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (125 mg, 0,227 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas, y luego a 50 °C durante otras 3 horas. La reacción se inactivó entonces con agua y se acidificó con solución de HCl 1 N. El producto bruto se precipitó entonces como un sólido amarillo claro que se recogió por filtración y se secó al aire, (106 mg, 83% de rendimiento). Se purificaron entonces 6 mg de este material por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (1,8 mg). EM m/z 566(MH⁺), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN de ¹H (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, 1H) 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).

Se proporciona a continuación un procedimiento alternativo para la preparación del compuesto del epígrafe.

En un matraz de fondo redondo de 1 litro de cuatro bocas secado a la llama equipado con un agitador mecánico, entrada de N₂ y un termómetro, bajo N₂, se cargó hidruro sódico (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 varias porciones tiempo durante el cual la temperatura ascendió hasta 30°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió rápidamente una solución de éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-3-(metoxi)-7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (33,8 g, 61,3 mmol) en DMF seco (70 ml). La mezcla de reacción se agitó por debajo de 30°C durante 30 minutos y luego se vertió en una solución enfriada con hielo de HCl 1 N (130 ml) en H₂O (2 l) en varias porciones. Después de agitar mecánicamente la suspensión resultante durante 1 h, los precipitados se filtraron y la torta del filtro se lavó con H₂O (100 ml). La torta del filtro se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 N (1:1, 4 l). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), y la solución 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 a vacío dando un sólido ligeramente amarillento que se trituró con EtOAc al 10% en TBME (220 ml) desde 50°C hasta 0°C dando éster metílico del ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico como un sólido blanco (26,1 g, 75% de rendimiento). Pureza HPLC, 100%. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 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)⁺.

Intermedio 9

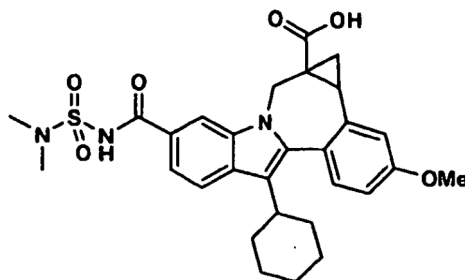
Éster metílico del ácido (-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió una muestra de éster metílico del ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico en EtOH/CH₃CN 1/1 + DEA al 0,5% a una concentración de 50 mg/ml. [La adición de DEA garantiza que el compuesto quede en solución durante el proceso de inyección]. Esta solución se inyectó entonces en una SFC preparativa Thar SFC-350 bajo las condiciones indicadas a continuación.

Condiciones preparativas en Thar SFC-350: Columna: Chiralcel OJ-H 5x25 cm; fase móvil: MeOH al 25%/CH₃CN (1/1) en CO₂; presión (bar): 100; caudal (ml/min): 240; concentración de la solución (mg/ml): 50; cantidad inyectada (ml): 4,5-5; Tiempo del ciclo (min/inyección): 6,5-7; Temperatura (°C): 45; capacidad (g/hora): ~2; Longitud de onda del detector (nm): 254.

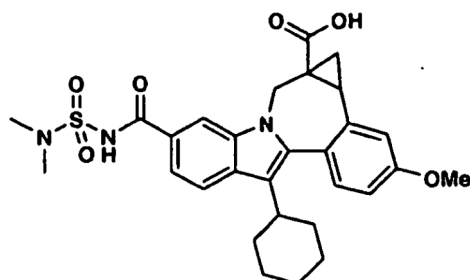
De 371,4 g de material de partida racémico, se obtuvieron un total de 177,3 g del isómero (-) deseado que eluyó en segundo lugar, que contiene ~1 Meq de dietilamina. Este material se purificó usando el siguiente procedimiento. La mezcla (24,7 g) disuelta en diclorometano (800 ml) se lavó secuencialmente con: HCl 0,5 N (1 x 400 ml, 1 x 240 ml), H₂O (2 x 240 ml) y salmuera (2 x 240 ml). La fase orgánica se secó entonces (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se evaporó dando 22,33 g de éster metílico del ácido (-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico como un sólido amarillo (92% de recuperación). HPLC' > 99% (Tr 2,38 min); CL/EM (IE⁺) 566,51 (M+H, 100); [α]_D²⁵ - 194,64° (c 1,03, MeOH). Análisis calculado para C₃₀H₃₅N₃O₆S·0,33H₂O: C, 63,04; H, 6,29; N, 7,35; S, 5,61; H₂O, 1,04. Encontrado: C, 63,07; H, 6,01; N, 7,24; S, 5,58; H₂O, 1,03. La RMN muestra la ausencia de Et₂NH. Se determinó que el EE de este material era > 99% usando el siguiente procedimiento de HPLC analítica.

Condiciones analíticas para la determinación del ee en SFC analítica Thar. Columna analítica: Chiralcel OJ (0,46 x 25 cm, 10 μl); Presión BPR: 100 bar; Temperatura: 35°C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: MeOH al 15%/CH₃CN (1/1) en CO₂; Longitud de onda del detector: 254 nm; Tiempo de retención (min): 4, 6,5.

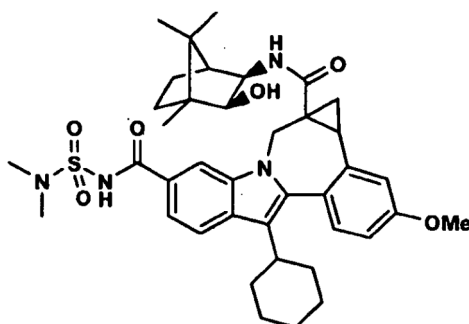
Intermedio 10



Ácido (-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. A una solución de éster metílico del ácido (-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (22,33 g, 39,5 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió NaOH 1 N (120 ml) lentamente durante 20 minutos, manteniendo la temperatura de reacción < 30°C. La mezcla se agitó a ta bajo N₂ durante 18 h. La HPLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió a la solución de reacción HCl 1 N (130 ml). Después de completarse la adición, el pH de la mezcla de reacción era aproximadamente 2. Se evaporó el metanol de la mezcla de reacción. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla que se extrajo seguidamente con CH₂Cl₂ (1 x 600 ml, 1 x 200 ml). Los extractos reunidos se lavaron con H₂O (2 x 300 ml), salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron dando 20,82 g (96% de rendimiento) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. Condiciones de HPLC Columna: Phenomenoex Synergi Polar-RP 4 um 4,6 x 50 mm; UV: 220 nm; tiempo de gradiente: 4 min; caudal: 4 ml/min, 75-100% de B: disolvente A: MeOH al 10%/H₂O al 90% con 0,2% de H₃PO₄, disolvente B: MeOH al 90%/H₂O al 10% con 0,2% de H₃PO₄. HPLC > 99% (Tr 1,80 min.) CL/EM (IEP⁺) 552,25 (M+H, 100); [α]_D²⁵ - 166,99° (c 1,00, MeOH). Análisis de CG: CH₂Cl₂ 4,94%; Análisis calculado para C₂₉H₃₃N₃O₆S·0,16 H₂O·0,35 CH₂Cl₂: C, 60,37; H, 5,87; N, 7,20; S, 5,49; H₂O, 0,49; CH₂Cl₂, 5,02. Encontrado: C, 59,95; H, 5,89; N, 7,03; S, 5,38; H₂O, 0,47; CH₂Cl₂, 4,94.

Intermedio 11

Ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico ácido. A una solución de éster metílico del ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (100 mg, 0,177 mmol) en una mezcla de THF/Metanol (2,0 ml/2,0 ml), se añadió solución 2N de NaOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C en condiciones de microondas durante 5 minutos. Esto se concentró seguidamente, sea acidificó con solución 1N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2X20 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo claro, (59 mg, 60% de rendimiento). EM m/z 552(MH⁺), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ 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, 1H) 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).

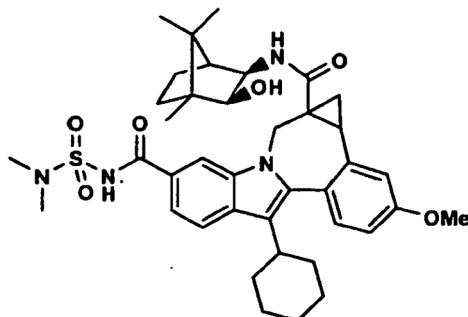
Intermedio 12

(1aR)-[parcial]-8-Ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió entonces (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó con solución 1N de HCl. Se recogió por filtración un sólido marrón separado. Este material se fraccionó entonces por HPLC Preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19mm x 100mm; Disolvente A: CH₃CN al 10% -H₂O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH₃CN al 90%-H₂O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Se comienza con disolvente B al 65%, tiempo de mantenimiento inicial durante 5 min, luego se aumenta gradualmente hasta disolvente B al 90% durante 30 min con caudal 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/experimento.

(1aR)-[parcial]-8-Ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida eluye antes que (1aS)-[parcial]-8-Ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida en las condiciones de la HPLC descritas antes. Producto obtenido como un sólido amarillo claro, 230 mg, 36% de rendimiento). EM m/ 703(MH⁺), Tiempo de retención: 3,936 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 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, 1H) 7,08 (d,

J = 4,58 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, 1H) 7,87-7,93 (m, 1H) 7,99 (s, 0,18 H) 8,09 (d, J = 1,22 Hz, 0,82 H).

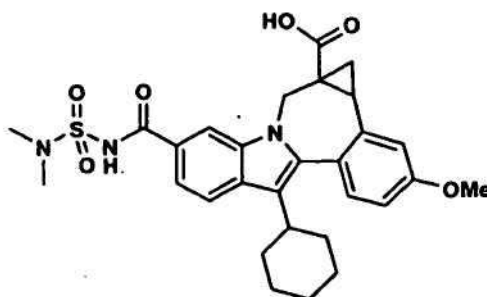
Intermedio 13



5 (1a,S)-[parcial]-8-Ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-5-
10 [[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-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-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se acidificó con solución 1N de HCl. Se recogió por filtración un sólido color marrón separado. Este material se fraccionó entonces por HPLC preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19mm x 100mm; Disolvente A: CH₃CN al 10%-
15 H₂O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH₃CN al 90%-H₂O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Se comienza con disolvente B al 65%, tiempo inicial de mantenimiento durante 5 min, luego se aumenta gradualmente hasta disolvente B al 90% durante 30 min con caudal 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/experimento.

(1a,S)-[parcial]-8-Ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida eluye después de
20 (1a,R)-[parcial]-8-ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida eluye después de en las condiciones de HPLC descritas antes. Producto obtenido como un sólido amarillo claro, 215 mg, 34% de rendimiento). EM m/ 703 (MH⁺), Tiempo de retención: 4,038 min. RMN de ¹H (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, 1H) 7,07 (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).

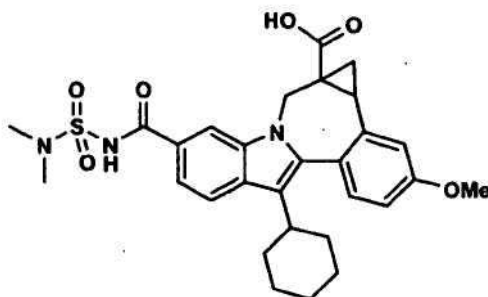
30 Intermedio 14



Ácido (-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1a][2]benzamin-1a(2H)benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se añadieron solución de NaOH 10 N (2,0 ml, 20 mmol) y 4 ml de agua a una solución de (1a,R)-[parcial]-8-ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-
35 [(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (160 mg, 0,228 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C en condiciones de microondas durante 1 hora. Esta se concentró a continuación, se acidificó con solución de HCl

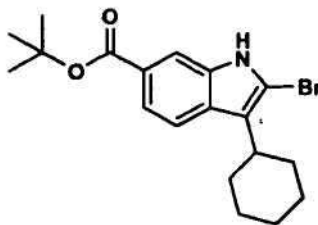
concentrado y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2X 30 ml). La fase orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío hasta un aceite naranja. El producto bruto se purificó entonces en columna por HPLC preparativa proporcionando el producto como un sólido amarillo claro, (80 mg, 64% de rendimiento). Rotación específica media -130,85°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm. EM m/ 552(MH⁺), Tiempo de retención: 3,760 min. RMN de ¹H (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, 1H) 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, 1H) 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 15



Ácido (+)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se añadieron solución de NaOH 10 N (1,8 ml, 18 mmol) y 4 ml de agua a una solución de (1a,S)-[parcial]-8-ciclohexil-N⁵-[[[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (130 mg, 0,185 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 1 hora. Esta se concentró, se acidificó con solución de HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2X 30 ml). La fase orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite naranja. El producto bruto se purificó entonces por HPLC preparativa en columna proporcionando el producto como un sólido amarillo claro, (68 mg, 67% de rendimiento). Rotación específica media + 174,73°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm EM m/ 552(MH⁺), Tiempo de retención: 3,773 min. RMN de ¹H (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, 1H) 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, 1H) 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 16



Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico. A una solución 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 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 TLC (Hexano-Acetato de etilo 80:20, R_f (Producto) = 0,7). Si quedaba sin convertir algo del ácido de bromo, se añadió un 10% adicional de carbonato de plata y se continuó agitando durante otras 2-4 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho delgado de Celite. El lecho de filtrado se lavó con dicloruro de metileno (500 ml). Los filtrados reunidos se concentraron a vacío y el producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: (malla 230-400, eluido con un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo 0-2%). Se reunieron las fracciones homogéneas y se evaporaron a presión reducida dando 80 g (85%) del compuesto del epígrafe. HPLC: 90,1% (TR = 6,56 min), Columna: C18 BDS, (50X4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de

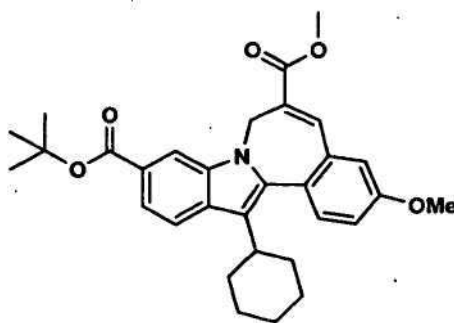
TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM: 99,8% (TR = 4,44 min), Columna: Geneis, C 18 50X4,6 mm Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua:ACN (70→ 95→ 70), Caudal: 0,8 ml/min; M-1 = 376,5; RMN de ¹H CDCl₃) (400 MHz) δ 1,37-1,40 (m, 3H, cic.Hexilo), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,80-1,94 (dos grupos de m, 3H, & 4H respectivamente, parte de cic.Hexilo), 2,81 (m, 1H, CH de cic.Hexil-bencílico), 7,70-7,75 (m, 2H, Indol-H_{4&5}), 8,04 (s, 1H, Indol-H₇), 8,52 (s, 1H, Indol-NH).

Intermedio 17



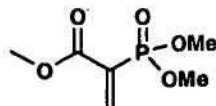
Éster 1,1-dimetileílico del ácido 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxílico ácido. Se disolvió 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de terc-butilo (72 g, 0,19 m) en una mezcla 1:1 de tolueno y etanol (720 ml) y se desgasificó. Se añadió entonces LiCl (23,9 g, 0,51 m), seguido por carbonato sódico (720 ml, solución 1,0 M desgasificada por separado) y Pd-tetraquis (13,1 g, 0,011 m). Después de agitar durante 0,25 h, 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 h. La reacción se controló entonces por TLC, (Hexano-acetato de etilo 80:20, R_f (Producto) = 0,55). Al completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se añadió agua (1,0 l) seguido por acetato de etilo (1,0 l). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó y concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. Rendimiento 75 g (74%). HPLC: 99,7% (TR = 6,30 min), Columna: C 18 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, C 18 (50X4,6 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 ¹H (DMSO-d₆) (400 MHz) δ 1,40-1,48 (m, 3H, cic.Hexilo), 1,57 (s, 9H, t-Bu), 1,84-1,90 (m, 7H, parte cic.Hexilo), 3,09 (m, 1H, CH de cic.Hexil-bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H, arilo H₂O), 7,06 (d, 1H, arilo H₃), 7,08 (s, 1H, arilo H₆), 7,23 (d, 1H, Indol-H₅), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Indol-H₄), 7,70-7,75 (m, 2H, NH + Indol-H₇), 8,06 (s, 1H, CHO).

Intermedio 18

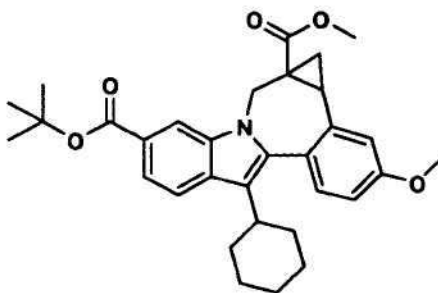


Éster 6-metilico del ácido 13-ciclohexil-10-(1,1-dimetiletil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico. Se disolvió 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxilato de terc-butilo (62,5 g, 0,144 m) en DMF seco (1,2 l) y se agitó mecánicamente. Se añadieron entonces carbonato de 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 4h, y la reacción se controló por TLC (Hexano-Acetato de etilo 80:20, R_f (Producto) = 0,7). Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta ta, luego se inactivó con agua (1,0 l). Precipitó un sólido amarillo que se recogió por filtración y se secó al aire. Este material se suspendió entonces en metanol, se filtró y se secó a vacío dando el producto como un polvo amarillo, (70 g, 90%). HPLC: 99,1% (TR = 6,45 min), Columna: C 18 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, C 18 (50X4,6 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 ¹H (CDCl₃) (400 MHz) δ 1,10-1,30 (m, 3H, cic.Hexilo), 1,64 (s, 9H, t-Bu), 1,77-2,07 (m, 7H, parte cic.Hexilo), 2,80 (m, 1H, CH de cic.Hexil-bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, COOCH₃), 4,15 & 5,65 (dos picos anchos, 1H de cada, CH₂ alílico), 6,95 (s, 1H, arilo H₆), 7,01 (d, 1H, arilo H₂O), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, arilo H₃), 7,70 (d, J = 4 Hz, 1H, Indol-H₅), 7,84 (s + d, 2H, H olefínico + Indol-H₄), 8,24 (s, 1H, indol-H₇); RMN de ¹³C (CDCl₃) (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.

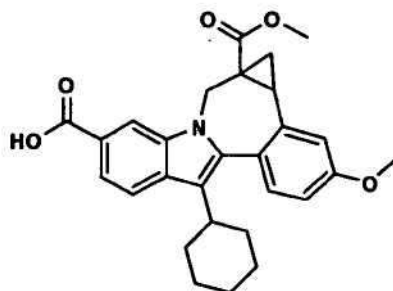
Intermedio 19

5 *Éster metílico del ácido 2-(dimetoxifosfinil)-2-propenoico.* En un matraz de 5 l de fondo redondo de cuatro bocas
 equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno, se
 cargó paraformaldehído (40,5 g, 1,35 mol), MeOH (2 l) y piperidina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta
 reflujo en N₂ durante 3 h. Después de enfriar hasta 50°C, se añadió en una porción acetato de 2-(dimetoxifosforilo)
 (150 g, 0,824 mol). La mezcla de reacción continuó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar hasta ta, la solución
 10 de reacción se concentró a vacío dando un aceite incoloro transparente. El aceite anterior se disolvió en tolueno
 seco (1 l) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 3 litros equipado con un controlador de temperatura,
 una entrada de N₂, un agitador magnético y un aparato de Dean-Stark. A la solución se añadió TSOH·H₂O (5,2 g).
 La mezcla de reacción se destiló entonces azeotrópicamente para eliminar el durante 18 h. Después de enfriar hasta
 ta, la solución se concentró a vacío dando un aceite amarillo que se destiló a vacío a 150-155°C /0,2 mmHg
 15 proporcionando el producto como un aceite incoloro (135,0 g). Pureza, 90% basada en RMN de ¹H. RMN de ¹H
 (CDCl₃, 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).

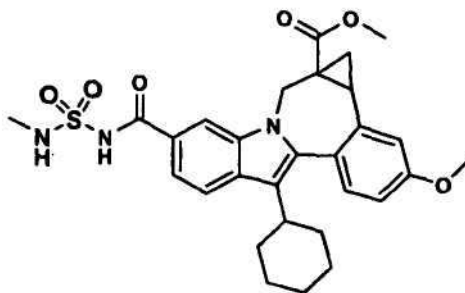
Intermedio 20

20 *Éster metílico del ácido (+/-)-1a-8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-,5-(1,1-dimetiletil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a]
 [2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico.* Se añadió hidruro sódico (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro
 de trimetilsulfonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta
 durante 30-45 min y luego se añadió en pequeñas porciones éster 6-metílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-10-(1,1-
 dimetiletil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico (1,0, 2 mmol) en pequeñas porciones. La suspensión se
 diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se
 25 añadió agua. Se separó un sólido que se recogió por filtración y se lavó con agua y luego se secó al aire durante
 la noche proporcionando 1,15 g de producto bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida
 (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM) proporcionando compuesto del epígrafe puro (0,96 g): CL/EM: Tiempo de
 retención 3,816 min; m/e 516 (MH⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): Se observó que el producto existía como
 rotámeros interconvertibles entre sí, como se muestra por el espectro de RMN de los compuestos.

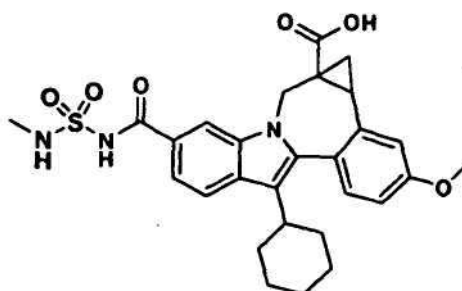
30 El procedimiento siguiente es un ejemplo de un procedimiento para llevar a cabo la resolución de éster metílico del
 ácido (+/-)-1a-8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-,5-(1,1-dimetiletil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-
 dicarboxílico racémico. Se disolvió una muestra de éster metílico del ácido (+/-)-1a-8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-
 metoxi-,5-(1,1-dimetiletil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-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
 35 cromatografía quiral preparativa SFC usando las siguientes condiciones: Columna Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5
 µm; Fase móvil: MeOH al 8% en CO₂; Temp: 35°C; Caudal: 2 ml/min durante 16 min; UV controlado a @ 260 nm;
 Inyección: 5 µl de ~20,0 mg/ml en IPA:ACN (8:2).

Intermedio 21

5 *Éster metílico del ácido (+/-)-8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-1a-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico.* Se añadió TFA (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (515 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante aproximadamente 8 a 12 horas. La reacción se evaporó entonces hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe (0,47g, 100%). CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): A partir del espectro de RMN de los compuestos, se observó que el producto existía como una mezcla de rotámeros interconvertibles entre sí.

10 **Intermedio 22**

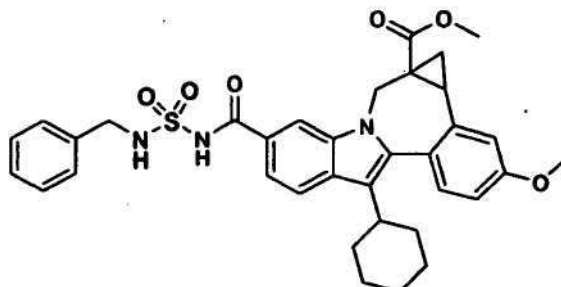
15 *Ester metílico del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico.* Una solución de ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) y CDI (64 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 1 hora a 60°C. Se añadieron 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. La reacción se vertió entonces en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y salmuera, y luego se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón. IEP-EM m/e 552 (MH⁺). Este material se usó sin purificación posterior.

20 **Intermedio 23**

25 *Ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico.* Se disolvió éster metílico del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico en THF, mezcla de MeOH (2 ml, 2 ml). Se añadió entonces NaOH 2,5 M (ac.) (1,2 ml, 3 mmol) y la

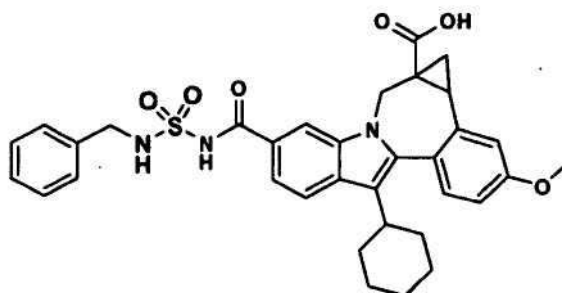
reacción se agitó a 22°C durante 2 hora. La solución se neutralizó entonces con HCl 1M (ac.) (3 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se suspendió con H₂O y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H₂O y se secaron proporcionando el compuesto del epígrafe (160 mg, 0,30 mmol). IEP-EM m/e 538 (MH⁺). Este material se usó sin purificación posterior.

5 **Intermedio 24**



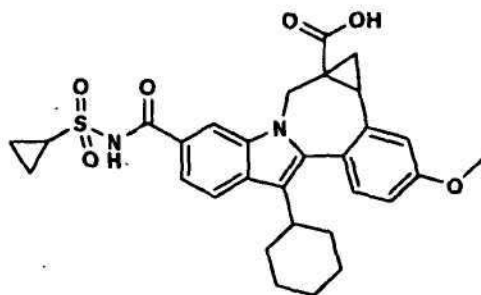
10 *Éster metílico del ácido (+/-) 8-ciclohexil-5-[[[(bencilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-(metoxi)-12-(metoxi)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico.* Una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y CDI (92 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante 1 hora a 60°C. Se añadieron entonces N-bencil sulfamida (164 mg, 0,88 mmol) y DBU (100 mg, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. La reacción se vertió entonces 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), salmuera y se secó (sulfato sódico) y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón. IEP-EM m/e 628 (MH⁺).

15 **Intermedio 25**



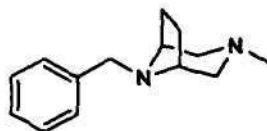
20 *Ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(fenilmetil)amino]sulfonil]amino]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico.* El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al descrito para ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, ácido 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico partiendo de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. IEP-EM m/e 613 (MH⁺), RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,22-2,20 (m, 13 H) 3,27-3,31 (m, 1H) 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, 1H) 7,17 (d, J = 2,75 Hz, 1H) 7,19-7,35 (m, 5 H) 7,39 (t, J = 7,48 Hz, 2 H) 7,45-7,52 (m, 1H) 7,80 (d, J = 1,53 Hz, 0,4 H) 7,85 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1H) 8,22 (d, J = 1,53 Hz, 0,6 H).

Intermedio 26



Ácido (+/-) 8-ciclohexil-5-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Una mezcla de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (1 equiv) y carbonildiimidazol (1,5 equiv) en THF anhidro se calentó a 50°C durante 30 min 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 tratamiento acuoso ácido, el producto bruto aislado se purificó por HPLC preparativa. El éster intermedio se hidrolizó entonces usando NaOH 1N en THF-MeOH proporcionando el compuesto del epígrafe. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles, como se muestra a partir del espectro de RMN de los compuestos.

Intermedio 27



3-Metil-8-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano. Se suspendió clorhidrato de cis-1-bencil-2,5-bis(clorometil)pirrolidina (37,5 g, 0,13 mol) (Preparado como se describe en la solicitud de patente PCT publicada WO200232902) en CH₃CN (900 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 5 litros provisto de un agitador mecánico, condensador de reflujo y termómetro. La suspensión agitada se calentó hasta 50°C, se añadió NaHCO₃ (97 g, 1,1 mol) y la suspensión se calentó hasta 70°C. Se añadió NaI (50 g, 0,33 mol) y se agitó a 70°C durante 5 min, momento en el que se fijó en la parte superior del condensador un embudo de adición. Se añadió al embudo de adición 48 ml de MeNH₂ acuoso al 40% (0,55 mol) en 850 ml de CH₃CN, y esta solución se añadió gota a gota (velocidad de adición mantenida entre 10-15 ml/min). La adición se completó después de 75 min, momento en el cual la reacción se enfrió hasta ta, se separaron los sólidos por filtración y el disolvente se concentró hasta 800 ml. La reacción se vertió en EtOAc (800 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 x 100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 100 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se introdujo en gel de sílice (620 g) y eluyó con 2,8% de MeOH/NH₄OH concentrado al 0,4% en CHCl₃ (6 l total). Las fracciones puras se recogieron de 2 l a 4 l. La concentración proporcionó 8,76 g (32% de rendimiento) del compuesto del epígrafe como un aceite marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79-1,87 (m, 2 H) 1,92-1,99 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,27-2,37 (m, 2 H) 2,54-2,63 (m, 2 H) 3,10 (s, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 7,20-7,26 (m, 1H) 7,30 (t, J = 7,30 Hz, 2 H) 7,36-7,42 (m, 2 H). Procedimiento de CL: Disolvente A = MeOH al 10%/ H₂O al 90%/ TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%/ H₂O al 10%/ TFA al 0,1%, % inicial de B = 0%, % final de B = 100, Caudal = 4 ml/min, Tiempo de gradiente = 2 min, Tiempo de ejecución = 3 min, Columna: Phenomenex-Luna 10 μm C18 50 mm x 3,0 mm, Tr = 0,23 min; EM: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 217,3. Se obtuvieron otros 6,1 g de fracciones mezcladas de la columna (>80% de pureza por integración de RMN de ¹H).

Intermedio 28



***2HCl**

35

Diclorhidrato de 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano. Se disolvió N-metil-N-bencilbicyclodiamina, (14,22 g, 65,7 mmol) en 650 ml de metanol y se añadieron 17 ml de ácido clorhídrico acuoso 12M. La solución se colocó en un frasco de Parr de 2 litros bajo nitrógeno y se añadieron a la reacción 3,66 g de hidróxido de paladio al 20% sobre

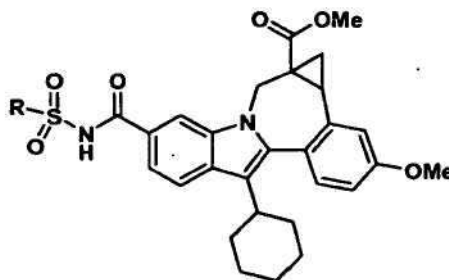
carbón. La mezcla se colocó en un agitador de Parr bajo una presión de 60 psig de hidrógeno durante 17 horas. Se consideró que la reacción se había completado por análisis TLC (placa de gel de sílice eluida con una solución de 10 partes en volumen de amoníaco 2 M en metanol disuelto en 90 partes en volumen de cloroformo). La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, que se aclaró entonces secuencialmente con agua y metanol. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío y se añadieron metanol y benceno hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se añadieron entonces 75 ml de ácido clorhídrico 2,0M en éter dietílico. Los volátiles se eliminaron de la solución de producto a vacío. Se obtuvo finalmente un sólido amarillo pálido por destilación azeotrópica de agua de la solución de producto usando una mezcla de metanol/benceno. El producto sólido, 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano se secó a vacío durante la noche obteniendo 11,98 g (91%) de un sólido higroscópico. El producto se eliminó del matraz y se embotelló en una bolsa de manipulación con guantes bajo nitrógeno debido a su naturaleza higroscópica. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,96-2,14 (m, 2 H) 2,34 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 2,66 (s, 3 H) 3,46 (d, J = 1 1,90 Hz, 2 H) 3,58 (s, 3 H, contiene H₂O) 4,17 (s, 2 H) 9,92 (s, 1H) 10,21 (s, 1H) 11,39 (s, 1H); RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO-D6) δ ppm 24,04 (s, 1 C) 43,49 (s, 1 C) 52,50 (s, 1 C) 54,47 (s, 1 C).

Intermedios 29 y 30



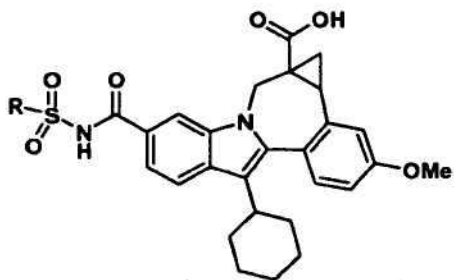
Éster fenilmetílico del ácido 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico y 3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano. Se añadió trietilamina (1,44 ml, 10,363 mmol) a una solución de 8-boc-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano (2,0 g, 9,421 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió cloroforniato de bencilo (1,46 ml, 10,363 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas, luego de dejó calentar hasta ta y se continuó agitando durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó entonces con agua y se acidificó con solución 1N de HCl. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró dando un aceite incoloro espeso como producto bruto. Se disolvieron entonces 70 mg de este material en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. El disolvente y el TFA se evaporaron seguidamente dando una mezcla de los dos compuestos del epígrafe como un aceite incoloro espeso.

Intermedio 31



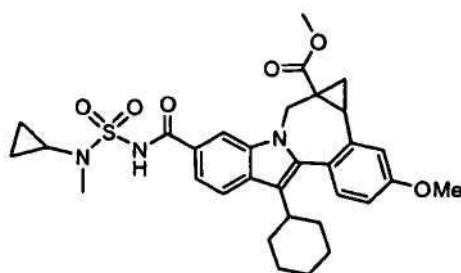
Procedimiento general para preparar sulfonamidas. Se calentó una mezcla de ácido (1 equiv) y carbonildiimidazol (1,5 equiv) en THF anhidro se calentó a 50°C durante 30 min y se dejó enfriar hasta ta. A continuación se añadieron consecutivamente 1 equiv de la sulfamida (R = NR₂) o la sulfonamida (R = alquilo o arilo) y DBU (2 equiv). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Después del tratamiento acuoso ácido, se purificó el producto bruto aislado por HPLC preparativa proporcionando los intermedios del epígrafe.

Intermedio 32



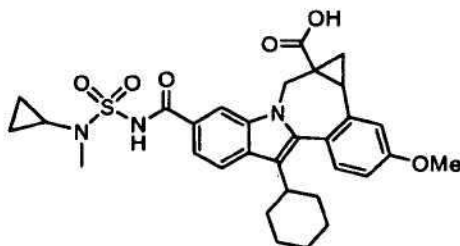
Procedimiento general para preparar ácidos. Los ésteres metílicos se hidrolizan usando NaOH 1N en THF-MeOH.

Intermedio 33



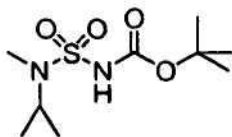
- 5 Se añadió CDI puro (0,049 g, 0,302 mmol) a una solución agitada del ácido (0,092 g, 0,200 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 30 min y luego se dejó enfriar hasta ta. A continuación, se añadieron consecutivamente N-ciclopropil-N-metilsulfamida (0,0451 g, 0,300 mmol) y DBU (0,060 ml, 0,400 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1-2 rondas y luego se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con MeOH (0,5 ml) y luego se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc (2X25 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El producto bruto (0,123 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) proporcionando el producto esperado. El producto se formó como un sólido blanquecino (0,101 g 85%).

Intermedio 34



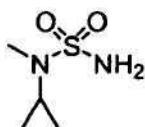
- 15 Se añadió NaOH 1N (2 ml, 2,000 mmol) a una solución agitada del éster metílico (0,098 g, 0,166 mmol) en THF-MeOH bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 2 h y luego se acidificó con HCl 1N (3 ml), se extrajo con EtOAc (2X25 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). La evaporación de los disolventes dio el ácido como un sólido blanquecino (0,0942 g, 98%). CL/EM: m/e 578 (MH⁺). Procedimiento de CL/EM: % B inicial: 0, % B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H₂O al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H₂O al 10% / MeOH al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.

Intermedio 35



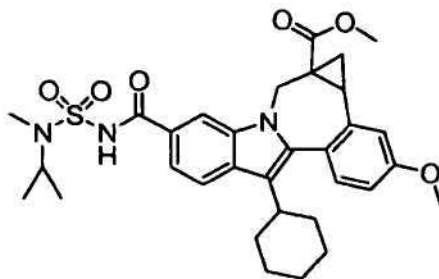
5 Se añadió *t*-butanol (1,35 ml, 14 mmol) gota a gota a la solución de CSI (1,24 ml, 14 mmol) de CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C. La solución generada se agitó durante 2 h a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de N-metilpropan-2-amina (1,57 ml, 14,13 mmol) y TEA (2,167 ml, 15,54 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla de reacción generada se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1N frío, salmuera, se secó (MgSO₄), se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por columna Biotage 40M (EtOAc-MeOH (90-10)/hexano 5% hasta 100%) proporcionando el producto como un gel incoloro (2,3 g, 65%) RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 (d, J = 6,55 Hz, 6 H) 1,49 (s, 9 H) 2,90 (s, 3 H) 4,05-4,26 (m, 1H) 7,02 (s ancho, 1H).

Intermedio 36



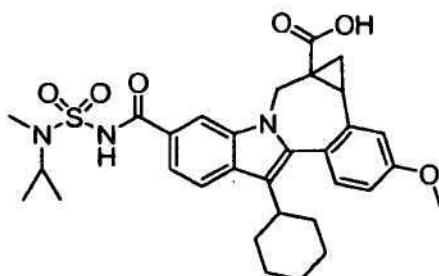
10 Se añadió HCl frío (6 ml, 24,00 mmol) a N-isopropil-N-metilsulfamoilcarbamato de terc-butilo (2,3 g, 9,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se eliminó el disolvente proporcionando el producto como un sólido color castaño claro (1,38 g, 99%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,16 (d, J = 6,80 Hz, 5 H) 2,72 (s, 3 H) 4,16 (dt, J = 13,53, 6,70 Hz, 1H) 4,43 (s ancho, 1H).

Intermedio 37



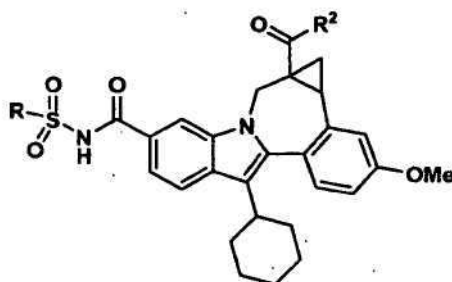
20 El producto (0,261g, 81%) se preparó a partir del ácido (0,25 g, 0,54 mmol) y la amina usando CDI y DBU. CL-EM: Tiempo de retención: 3,635 min; EM m/z (M+H) 594. El espectro de RMN de ¹H mostró que el compuesto existía como rotámeros (~4/3). Procedimiento de CL/EM: % de B inicial: 0, % de B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H₂O al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H₂O al 10% / MeOH al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.

Intermedio 38



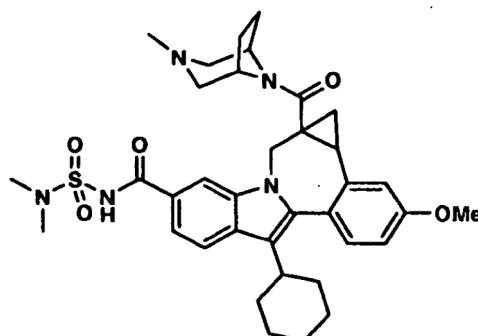
25 El ácido (0,22 g, 87%) se preparó a partir del éster (0,258 g, 0,435 mmol) usando NaOH en THF/MeOH. El ácido se

aisló como un sólido amarillo pálido. CL-EM: Tiempo de retención: 3,608 min; EM m/z (M+H) 580. Procedimiento de CL/EM: % Inicial de B: 0, % Final de B: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H₂O al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H₂O al 10% / MeOH al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5. RMN de ¹H rotámeros existentes (-1/2). Isómero mayoritario: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,41 (t, J = 6,30 Hz, 1H) 1,08-2,15 (m, 17 H) 2,63-2,80 (m, 1H) 2,84-2,96 (m, 1H) 3,04 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,03 (d, J = 14,86 Hz, 1H) 4,22-4,41 (m, 1H) 5,35 (d, J = 15,11 Hz, 1H) 6,86 (dd, J = 8,44, 2,39 Hz, 1H) 6,98 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 8,56 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 8,31 Hz, 1H) 7,81-7,89 (m, 1H) 8,10 (s, 1H).



10 Procedimiento general para preparar amidas para algunos ejemplos. Se combinaron los derivados de ácido (1 equiv) se combinaron con la amina correspondiente (1,2 equiv), trietilamina (2-3 equiv) y TBTU (1,3 equiv) en DMF anhidro y se agitó a ta durante 1-2 h hasta la finalización del acoplamiento de la amina. Los productos brutos se purificaron por HPLC preparativa proporcionando las amidas deseadas.

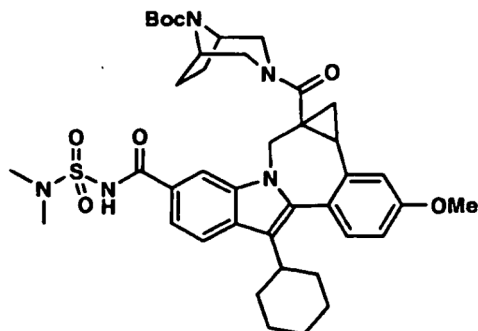
Ejemplo 1



15 (+/-)-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadieron TBTU (43,7 mg, 0,136 mmol) y DIPEA (0,095 ml, 0,544 mmol) a una solución de ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (50 mg, 0,0906 mmol) en DMSO (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadieron entonces diclorhidrato de 3-metil-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano {J & W PharmLab, LLC Morrisville, PA 19067-3620} (27,1 mg, 0.136 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 hora. Esta se concentró a continuación y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa dando el producto final como un sólido amarillo, (32 mg, 46% de rendimiento). EM m/z 660(MH⁺),

20 Tiempo de retención: 2,445 min RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,23 H) 1,11-2,25 (m, 15,77 H) 2,58 (m, 0,23 H) 2,69 (m, 0,77 H) 2,75-3,11 (m, 10 H) 3,28-3,75 (m, 5 H) 3,91 (s, 2,31 H) 3,92 (s, 0,69 H) 4,15-4,37 (m, 1H) 4,68 (ancho m, 1H) 4,94-5,00 (m, 0,23 H) 5,16 (d, J = 15,00 Hz, 0,77 H) 7,00-7,09 (m, 1H) 7,18 (d, J = 2,56 Hz, 0,23 H) 7,21 (d, J = 2,56 Hz, 0,77 H) 7,33 (d, J = 8,41 Hz, 0,77 H) 7,35 (d, J = 8,42 Hz, 0,23 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 0,77 H) 7,62 (dd, J = 8,78, 1,46 Hz, 0,23 H) 7,91 (d, J = 8,42 Hz, 0,77 H) 7,93 (d, J = 8,42 Hz, 0,23 H) 8,00 (s, 0,77 H) 8,07 (s, 0,23 H).

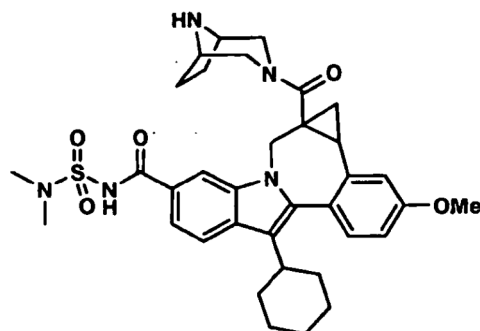
30

Ejemplo 2

Éster 1,1-dimetileílico del ácido (+/-)-3-[[8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-

5 metoxicicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il]carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. Se añadieron TBTU (131 mg, 0,408 mmol) y DIPEA (0,237 ml, 1,36 mmol) a una solución de ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (150 mg, 0,272 mmol) en DMSO (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió entonces 8-boc-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano (86,7 mg, 0,408 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Esta se concentró seguidamente y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa dando el

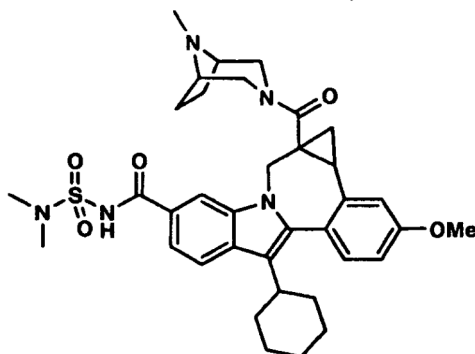
10 producto del epígrafe como un sólido amarillo claro, (110 mg, 54% de rendimiento). EM m/z 746(MH⁺), Tiempo de retención: 3,040 min. RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,17 (m, 0,25 H) 1,08 (m, 0,25 H) 1,17-2,28 (m, 24,5 H) 2,38-3,12 (m, 8 H) 3,43-4,43 (m, 10 H) 4,76-4,85 (m, 0,25 H) 4,96-5,19 (m, 0,75 H) 7,02 (dd, J = 8,60, 2,38 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,19 Hz, 0,25 H) 7,20 (d, J = 2,20 Hz, 0,75 H) 7,26-7,39 (m, 1H) 7,49-7,70 (m, 1H) 7,80-8,00 (m, 1,75 H) 8,12 (s, 0,25 H).

15 **Ejemplo 3**

(+/-)-8-Ciclohexil-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonil)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-

20 cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió TFA (2 ml) a una solución de éster 1,1-dimetileílico del ácido (+/-)-3-[[8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxicicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il]carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (98 mg, 0,131 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 hora. Esta se concentró entonces dando el producto deseado como un sólido color pardusco, (100 mg, 100% de rendimiento). EM m/ 646 (MH⁺), Tiempo de retención: 2,478 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,24 (m, 0,28 H) 1,14 (m, 0,28 H) 1,19-2,23 (m, 15,22 H) 2,57 (m, 0,28 H) 2,69 (m, 0,72 H) 2,81-3,09 (m, 8 H) 3,30-3,40 (m, 1H) 3,67 (d, J = 15,87 Hz, 0,72 H) 3,91 (s, 2,16 H) 3,93 (s, 0,84 H) 3,90-4,27 (m, 4,28 H) 4,88-4,91 (m, 0,28 H) 5,11 (d, J = 15,56 Hz, 0,72 H) 7,00-7,09 (m, 1H) 7,19 (d, J = 2,75 Hz, 0,28 H) 7,21 (d, J = 2,14 Hz, 0,72 H) 7,34 (d, J = 8,54 Hz, 0,72 H) 7,37 (d, J = 8,55 Hz, 0,28 H) 7,59 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,72 H) 7,63 (dd, J = 8,39, 1,37 Hz, 0,28 H) 7,92 (d, J = 8,55 Hz, 0,72 H) 7,94-7,99 (m, 1H) 8,10 (s, 0,281 H).

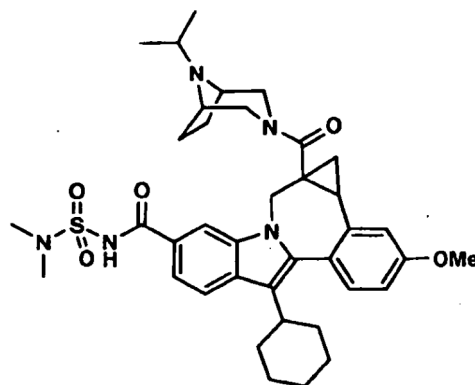
30

Ejemplo 4

5 (+/-)-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de (+/-)-8-ciclohexil-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonil)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (54 mg, 0,071 mmol) en metanol (3 ml), se añadieron paraformaldehído (6,4 mg, 0,213 mmol), ZnCl₂ (29 mg, 0,213 mmol) y Na(CN)BH₃ (13,4 mg, 0,213 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 horas y luego se enfrió hasta ta. Se separó por filtración el sólido presente y el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido de color amarillo claro, (37 mg, 67% de rendimiento). EM m/ 660 (MH⁺), Tiempo de retención: 2,495 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,21 (m, 0,3 H) 1,13 (m, 0,3 H) 1,18-2,22 (m, 15,4 H) 2,58 (m, 0,3 H) 2,68 (m, 0,7 H) 2,76-3,11 (m, 11 H) 3,32-3,37 (m, 1H) 3,63 (d, J = 15,56 Hz, 0,7 H) 3,82-4,32 (m, 7,3 H) 4,88-4,92 (m, 0,3 H) 5,08 (d, J = 15,56 Hz, 0,7 H) 7,00-7,08 (m, 1H) 7,18 (d, J = 2,14 Hz, 0,3 H) 7,21 (d, J = 2,14 Hz, 0,7 H) 7,32 (d, J = 8,55 Hz, 0,7 H) 7,35 (d, J = 8,55 Hz, 0,3H) 7,57 (d, J = 7,93 Hz, 0,7 H) 7,62 (dd, J = 8,39, 1,37 Hz, 0,3 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,7 H) 7,93-7,99 (m, 1H) 8,09 (s, 0,3 H).

10

15

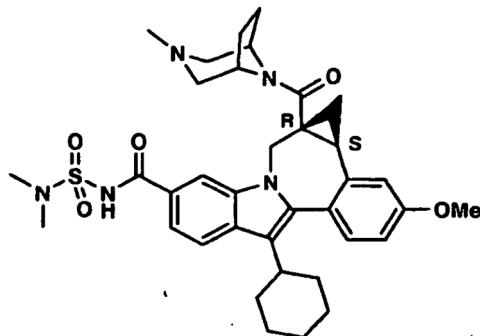
Ejemplo 5

20 (+/-)-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[[8-(1-metiletil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de (+/-)-8-ciclohexil-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonil)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (40 mg, 0,071 mmol) en metanol (3 ml), se añadieron acetona (1 ml), ZnCl₂ (29 mg, 0,213 mmol) y Na(CN)BH₃ (13,4 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche y luego se enfrió hasta ta. El sólido presente se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío y se purificó el residuo por HPLC de fase inversa preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido de color amarillo claro, (29 mg, 69% de rendimiento). EM m/ 688(MH⁺), Tiempo de retención: 2,477 min. RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,23 H) 1,12 (m, 0,23 H) 1,18-2,41 (m, 21,54 H) 2,51-3,18 (m, 10 H) 3,64 (d, J = 15,37 Hz, 0,77 H) 3,79-4,51 (m, 8,23 H) 4,81-4,88 (m, 0,23 H) 5,07 (d, J = 14,27 Hz, 0,77 H) 6,99-7,08 (m, 1H) 7,17-7,23 (m, 1H) 7,28-7,36 (m, 1H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,10 Hz, 0,77 H) 7,61 (dd, J = 8,42, 1,47 Hz, 0,23 H) 7,83-8,00 (m, 1,77 H) 8,09 (s, 0,23 H).

25

30

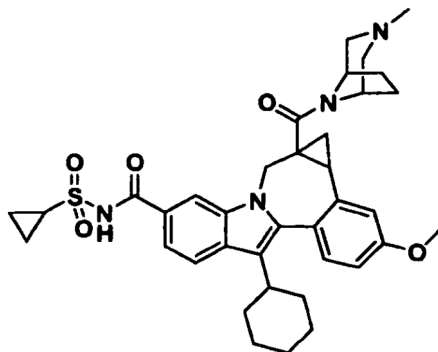
Ejemplo 6



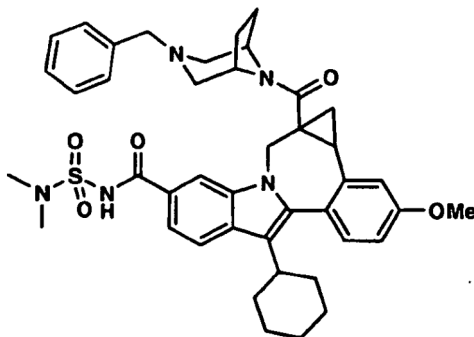
(1aR,12bS)-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de ácido (-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (204 mg, 0,37 mmol) en DMSO (8,0 ml), se añadieron TBTU (178 mg, 0,555 mmol) y DIPEA (0,39 ml, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. A continuación se añadió diclorhidrato de 3-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano (111 mg, 0,555 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 hora. Esta se concentró entonces y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa dando un sólido amarillo como sal TFA final, (265 mg, 92% de rendimiento). Rotación específica media: -53,56° Disolvente, MeOH: Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm. EM m/z 660(MH⁺), Tiempo de retención: 3,035 min. RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,23 H) 1,11-2,25 (m, 15,77 H) 2,58 (m, 0,23 H) 2,69 (m, 0,77 H) 2,75-3,11 (m, 10 H) 3,28-3,75 (m, 5 H) 3,91 (s, 2,31 H) 3,92 (s, 0,69 H) 4,15-4,37 (m, 1H) 4,68 (ancho m, 1H) 4,94-5,00 (m, 0,23 H) 5,16 (d, J = 15,00 Hz, 0,77 H) 7,00-7,09 (m, 1H) 7,18 (d, J = 2,56 Hz, 0,23 H) 7,21 (d, J = 2,56 Hz, 0,77 H) 7,33 (d, J = 8,41 Hz, 0,77 H) 7,35 (d, J = 8,42 Hz, 0,23 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 0,77 H) 7,62 (dd, J = 8,78, 1,46 Hz, 0,23 H) 7,91 (d, J = 8,42 Hz, 0,77 H) 7,93 (d, J = 8,42 Hz, 0,23 H) 8,00 (s, 0,77 H) 8,07 (s, 0,23 H).

A continuación se proporciona una ruta alternativa la para la síntesis de (1aR,12bS)-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una mezcla de ácido (-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, (25,2 g, 45,68 mmol) y diclorhidrato de 3-metil-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octano (10,0 g, 50,22 mmol) en MeCN anhidro (300 ml) se añadió DIPEA (23,62 g, 182,72 mmol) bajo N₂. Después de 15 min, se añadió TBTU (16,12 g, 50,22 mmol). La solución de reacción se agitó durante 30 min bajo N₂. La HPLC indicó la desaparición del material de partida. Se evaporó el disolvente en la solución dando una espuma. Esta se disolvió en EtOAc (2,5 l), se lavó con H₂O (1,5 l), H₂O/salmuera (8:2) (1,5 l), salmuera (1,5 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó dando 28,8 g de producto bruto. El sólido se agrupó con 45,4 g de material obtenido de cinco reacciones separadas proporcionando un total de 74,2 g de producto bruto. Este se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice (E. Merck malla 230-400, 1 kg), eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (2,5:97,5). Después de evaporar, este dio una espuma que se trató con EtOAc y hexano para convertirse en un sólido. Después de secar a 50°C a vacío durante 7 h, el análisis de CG indicó que tenía 1,4% de cada uno de EtOAc y hexano. Después de otro secado a 61-64°C, el análisis de CG indicó que todavía tenía 1,0% de hexano y 1,4% de EtOAc. El producto se disolvió en Et₂O y se evaporó lentamente a vacío tres veces, se secó a 60°C a vacío durante 3 horas dando 68,3 g. Este se lavó con H₂O (900 ml) y se volvió a secar a 68°C a vacío durante 7 h dando 67,1 g (77% de rendimiento) del compuesto del Ejemplo 6. El análisis de CG indicó que este tenía 0,97% de Et₂O. Condiciones de HPLC, Columna: Cadenza CD-C18 3 x 250 mm; UV: 257 y 220 nm; 25°C; caudal: 0,5 ml/min; Tiempo de gradiente: 38 min, 0-80% de B (0-35 min) y 80% de B (35-38 min); Disolvente A: 25 nM CH₃COONH₄ a pH 4,7 en agua, disolvente B: MeCN. Pureza HPLC 99,7% (Tr 26,54 min); Condiciones de la columna de HPLC quiral: Regis (S,S) Whelk-01 250 x 4,6 mm; UV 258 nm; 35°C; caudal 2,0 ml/min; fase móvil CO₂/MeOH; tiempo de gradiente 20 min, 30% de MeOH (0-1 min), 30-48% de MeOH (1-19 min), 48% de MeOH (19-20 min). Pureza de la HPLC quiral > 99,8% (Tr 16,60 min); CL/EM (ES⁺) 660,36 (M+H, 100); EMAR: calculado 660,3220, encontrado 660,3197; [α]_D^{25°C} -79,66° (c 1,06, MeOH); Análisis calculado para C₃₆H₄₅N₅O₅S·0,6·H₂O·0,09 Et₂O: C, 64,53; H, 7,00; N, 10,35; S, 4,74; H₂O, 1,51; Et₂O, 0,97. Encontrado: C, 64,50; H, 7,12; N, 10,41; S, 5,14; H₂O, 1,52; Et₂O, 0,97. La estereoquímica absoluta de (1aR,12bS)-rel(-)-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, se muestra antes y se determinó a partir de estructura cristalina de rayos x obtenida en la sal de ácido (R)-canfosulfónico.

Adicionalmente, se prepararon las siguientes sales: clorhidrato, fosfato, acetato, sulfato, cansilato, de sodio, de calcio y de magnesio. La sal clorhidrato tenía las siguientes características. DSC: pequeña endotermia ancha desde 25°C hasta 75°C, y posible endotermia con fusión/degradación con pico a temperaturas que varían desde 253°C a 258°C; TGA: Pérdida de masa prematura desde 25°C hasta 75°C variando entre 0,003% y 1,5%, y pérdida de peso con degradación que comienza a aproximadamente 200°C.

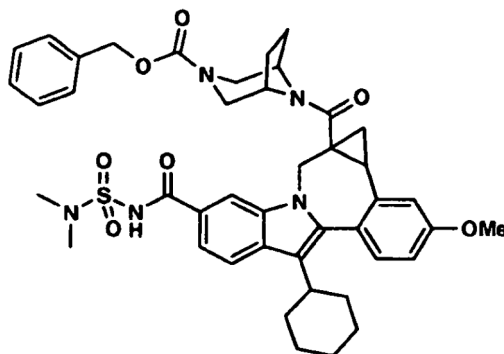
Ejemplo 7

5 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se combinó ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico (1 equiv) con 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1,2 equiv), trietilamina (3 equiv) y TBTU (1,3 equiv) en DMF anhidro y se agitó a ta durante aproximadamente 2 h hasta que se observó que la reacción llegaba a la finalización por análisis de CLEM. El producto se aisló entonces por HPLC de fase inversa preparativa proporcionando la sal mono TFA del compuesto del epígrafe deseado como un sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 2,986 min; m/e 657 (MH⁺). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0,22-0,36 (m, 1H) H), 1,09-1,20 (m, J = 8,06 Hz, 3 H), 1,18-1,30 (m, 2 H) 1,29-1,48 (m, 5 H), 1,48-1,67 (m, 1H), 1,68-1,86 (m, 3 H), 1,87-2,09 (m, 5 H), 2,11-2,40 (m, 1H), 2,42-2,67 (m, 1H), 2,67-2,88 (m, J = 4,78 Hz, 1H), 2,86-3,02 (m, 2 H), 3,02-3,28 (m, 2 H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,55-3,77 (m, 2 H), 3,83-3,92 (m, 3 H), 3,93-4,15 (m, 1H), 4,28-4,58 (m, 1H), 4,61-4,99 (m, J = 106,26 Hz, 1H), 5,04-5,26 (m, 1H), 6,90-7,03 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, J = 2,52 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,42-7,68 (m, 1H), 7,82-7,96 (m, J = 8,56 Hz, 1H), 8,01-8,18 (m, 1H).

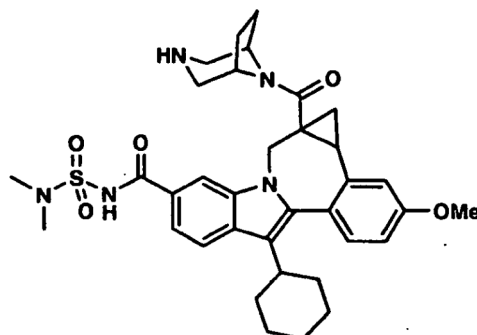
Ejemplo 8

20 (+/-)-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[[3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (40 mg, 0,0725 mmol) en DMSO (1,0 ml), se añadieron TBTU (35 mg, 0,109 mmol) y DIPEA (0,076 ml, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió entonces la mezcla de la preparación de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo descrita antes y la reacción se agitó a ta durante la noche. Esta se concentró entonces y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa dando el producto como un sólido amarillo claro, (12,5 mg, 20% de rendimiento). EM m/z 736(MH⁺), Tiempo de retención: 2,631 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,16 H) 1,11-2,25 (m, 15,84 H) 2,57 (m, 0,16 H) 2,70 (m, 0,84 H) 2,85 (m, 0,16 H) 2,80-3,60 (m, 11,84 H) 3,65 (d, J = 15,26 Hz, 0,84 H) 3,92 (s, 3 H) 4,22 (d, J = 14,95 Hz, 0,16 H) 4,33-4,76 (m, 3 H) 4,96 (m, 0,16 H) 5,08-5,33 (m, 0,84 H) 6,97-7,10 (m, 1H) 7,17 (d, J = 2,44 Hz, 0,16 H) 7,22 (d, J = 2,44 Hz, 0,84 H) 7,28-7,42 (m, 1H) 7,43-7,74 (m, 6 H) 7,87-7,96 (m, 1H) 7,99-8,19 (m, 1H).

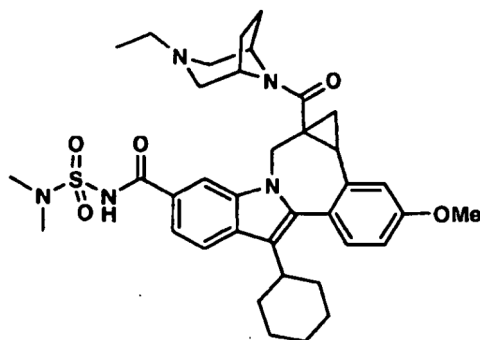
30

Ejemplo 9

Éster fenilmetílico del ácido (+/-)-8-[[8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxicicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxicicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, (40 mg, 0,0725 mmol) en DMSO (1,0 ml), se añadieron TBTU (35 mg, 0,109 mmol) y DIPEA (0,076 ml, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió entonces la mezcla de la preparación de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de bencilo y la reacción se agitó a ta durante la noche. Esta mezcla resultante se concentró entonces a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa dando el producto como un sólido amarillo claro, (42 mg, 74% de rendimiento). EM m/z 780 (MH⁺). Tiempo de retención: 3,070 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,14 (m, 0,22 H) 1,06-2,20 (m, 15,78 H) 2,51 (m, 0,22 H) 2,58-3,23 (m, 9,78 H) 3,54-4,07 (m, 6,78 H) 4,16 (d, J = 14,65 Hz, 0,22 H) 4,31-4,59 (m ancho, 1H) 4,96 (m, 0,22 H) 5,02-5,23 (m, 2,78 H) 6,94-7,07 (m, 1H) 7,16 (d, J = 2,44 Hz, 0,22 H) 7,21 (s, 0,78 H) 7,26-7,45 (m, 6 H) 7,50-7,65 (m, 1H) 7,82-8,04 (m, 1,78 H) 8,10 (s, 0,22 H).

Ejemplo 10

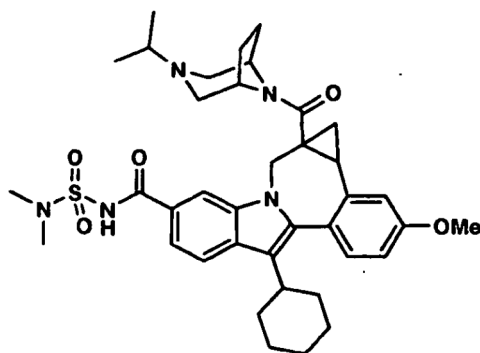
(+/-)-8-Ciclohexil-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonyl)-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxicicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de éster fenilmetílico del ácido 8-[[8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxicicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (360 mg, 0,462 mmol) en metanol/acetato de etilo (20 ml/20 ml), se añadió Pd al 10% sobre carbón (40 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1,1 x 10⁵ Pa) durante la noche. La mezcla se filtro entonces a través de Celite y el filtrado se lavó con metanol y acetato de etilo. Los filtrados reunidos se concentraron dando el producto como un sólido amarillo, (275 mg, 92% de rendimiento). EM m/z 646 (MH⁺). Tiempo de retención: 2,983 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,2 H) 1,12-2,29 (m, 15,8 H) 2,52-2,86 (m, 1,2 H) 2,99 (m, 0,8 H) 3,02 (s, 4,8 H) 3,03 (s, 1,2 H) 3,09-3,49 (m, 5 H) 3,68 (d, J = 15,26 Hz, 0,8 H) 3,91 (s, 2,4 H) 3,92 (s, 0,6 H) 4,03-4,26 (m, 0,4 H) 4,62-4,85 (m, 1H) 5,17 (d, J = 13,71 Hz, 0,8 H) 6,99-7,11 (m, 1H) 7,19 (s, 0,2 H) 7,23 (s, 0,8 H) 7,32-7,40 (m, 1H) 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 0,8 H) 7,63 (d, J = 8,24 Hz, 0,2 H) 7,89-7,96 (m, 1H) 7,98 (s, 0,8 H) 8,09 (s, 0,2 H).

Ejemplo 11

5 *(+/-)*-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1a-[(3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de *(+/-)*-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl-

10 cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (30 mg, 0,0465 mmol) en metanol (2 ml), se añadieron acetaldehído (0,013 mg, 0,232 mmol), ZnCl₂ (19 mg, 0,14 mmol) y Na(CN)BH₃ (8,8 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Este sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó entonces por HPLC de fase inversa preparativa proporcionando la sal TFA del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro, (35 mg, 96% de rendimiento).

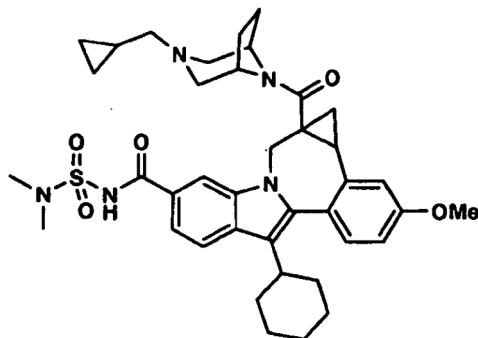
15 EM m/z 674 (MH⁺), Tiempo de retención: 3,013 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,22 (m, 0,16 H) 1,09-2,29 (m, 18,84 H) 2,59 (m, 0,16 H) 2,70 (m, 0,84 H) 2,86 (m, 0,16 H) 2,97-3,03 (m, 5,88 H) 3,03 (s, 0,96 H) 3,11-3,81 (m, 7 H) 3,92 (s, 2,52 H) 3,93 (s, 0,48 H) 4,22 (d, J = 14,95 Hz, 0,16 H) 4,39 (s ancho, 0,84 H) 4,60-4,85 (m, 1,16 H) 5,20 (d, J = 14,64 Hz, 0,84 H) 7,01-7,09 (m, 1H) 7,20 (d, J = 2,75 Hz, 0,16 H) 7,22 (d, J = 2,44 Hz, 0,84 H) 7,33-7,38 (m, 1H) 7,59 (dd, J = 8,39, 1,37 Hz, 0,84 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,16 H) 7,90-7,96 (m, 1H) 8,02 (s, 0,84 H) 8,09 (s, 0,16 H).

Ejemplo 12

20 *(+/-)*-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[[3-(1-metiletil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il] carbonyl]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de *(+/-)*-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl-

25 cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (30 mg, 0,0465 mmol) en metanol (2 ml), se añadieron acetona (0,010 mg, 0,14 mmol) y ZnCl₂ (19 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. A continuación se añadió Na(CN)BH₃ (8,8 mg, 0,14 mmol), y la reacción se mantuvo a 50°C durante la noche, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Este material se separó por filtración, y el filtrado se concentró entonces a vacío. El residuo resultante se purificó entonces por HPLC en columna preparativa dando la sal TFA del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro, (35 mg, 94% de rendimiento). EM m/z 688 (MH⁺), Tiempo de retención: 3,011 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,21 (m, 0,19 H) 1,11-2,24 (m, 21,81 H) 2,58 (m, 0,19 H) 2,72 (m, 0,81 H) 2,85 (m, 0,19 H) 2,93-3,03 (m, 5,67 H) 3,03 (s, 1,14 H) 3,14-3,73 (m, 6 H) 3,91 (s, 2,43 H) 3,93 (s, 0,57 H) 4,22 (d, J = 14,95 Hz, 0,19 H) 4,39 (s ancho, 0,81 H) 4,58-4,80 (m ancho, 1H) 4,84 (m, 0,19 H) 5,19 (d, J = 15,26 Hz, 0,81 H) 6,99-7,09 (m, 1H) 7,20 (d, J = 2,44 Hz, 0,19 H) 7,23 (d, J = 2,44 Hz, 0,81 H) 7,31-7,39 (m, 1H) 7,58 (d, J = 8,55 Hz, 0,81 H) 7,63 (d, J = 8,55 Hz, 0,19 H) 7,93 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,01 (s, 0,81 H) 8,11 (s, 0,19 H).

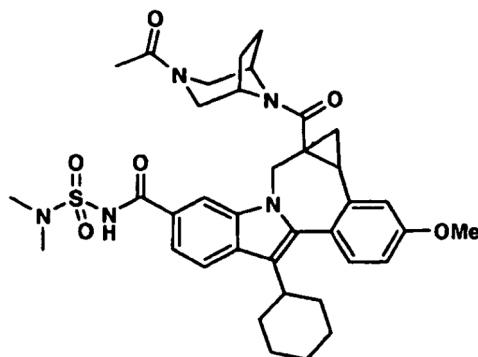
30

Ejemplo 13

5 *(+/-)-8-Ciclohexil-1a-[[3-(ciclopropilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonyl]-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* A una solución de (+/-)-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl-

10 cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (20 mg, 0,031 mmol) en metanol (2 ml), se añadieron ciclopropanocarboxaldehído (0,007 mg, 0,093 mmol), ZnCl₂ (12,7 mg, 0,093 mmol) y Na(CN)BH₃ (5,8 mg, 0,093 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas, después de lo cual se separó un sólido insoluble por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa preparativa dando la sal TFA del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro, (10 mg, 40% de rendimiento). EM m/z 700 (MH⁺),

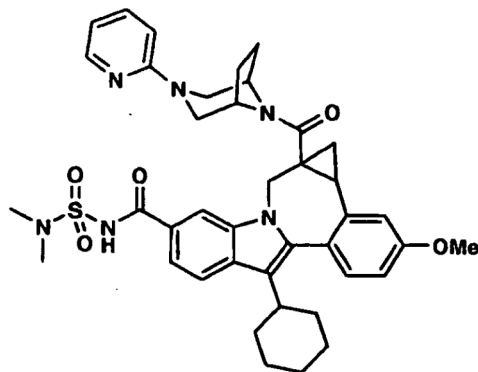
15 Tiempo de retención: 3,033 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,21 (m, 0,18 H) 0,47 (s ancho, 2 H) 0,69-0,85 (m, 2 H) 0,93-2,29 (m, 16,82 H) 2,58 (m, 0,18 H) 2,71 (m, 0,82 H) 2,86 (m, 0,18 H) 2,94-3,80 (m, 13,82 H) 3,91 (s, 2,46 H) 3,93 (s, 0,54 H) 4,23 (d, J = 14,95 Hz, 0,18 H) 4,41 (s ancho, 0,82 H) 4,61-4,79 (m, 1H) 4,98 (m, 0,18 H) 5,19 (d, J = 14,35 Hz, 0,82 H) 7,01-7,09 (m, 1H) 7,19 (d, J = 2,75 Hz, 0,18 H) 7,22 (d, J = 2,44 Hz, 0,82 H) 7,32-7,39 (m, 1H) 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 0,82 H) 7,63 (d, J = 8,24 Hz, 0,18 H) 7,90-7,96 (m, 1H) 8,02 (s, 0,82 H) 8,09 (s, 0,18 H).

Ejemplo 14

20 *(+/-)-1a-[[3-Acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonyl]-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* Se añadieron TBTU (15 mg, 0,0465 mmol) y DIPEA (0,027 ml, 0,155 mmol) a una solución de ácido acético (3 mg, 0,0465 mmol) en DMSO (1,0 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 15 min. Se añadió entonces (+/-)-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl-

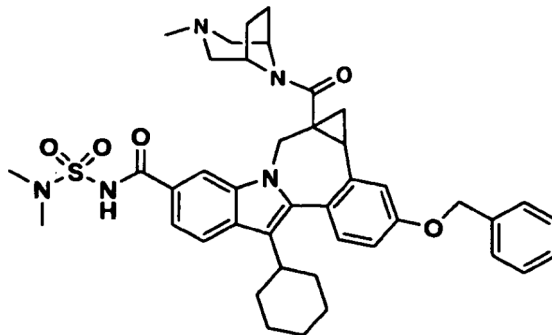
25 cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (20 mg, 0,031 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. Esta se concentró seguidamente y el residuo se purificó por HPLC preparativa en columna proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro, (7 mg, 33% de rendimiento). EM m/z 688 (MH⁺), Tiempo de retención: 3,278 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,18 (m, 0,2 H) 1,07-2,27 (m, 18,8 H) 2,55 (m, 0,2 H) 2,72 (m, 0,8 H) 2,86 (m, 0,2 H) 2,95-3,08 (m, 6,8 H) 3,15-3,78 (m, 5 H) 3,91 (s, 2,4 H) 3,93 (s, 0,6 H) 4,05-4,29 (m, 1H) 4,40-4,59 (m, 1H) 4,93 (m, 0,2 H) 5,16 (m, 0,8 H) 6,99-7,10 (m, 1H) 7,19 (m, 0,2 H) 7,23 (d, J = 2,14 Hz, 0,8 H) 7,30-7,41 (m, 1H) 7,59 (d, J = 8,85 Hz, 0,8 H) 7,64 (d, J = 8,24 Hz, 0,2 H) 7,86-8,06 (m, 1,8 H) 8,13 (s, 0,2 H).

30

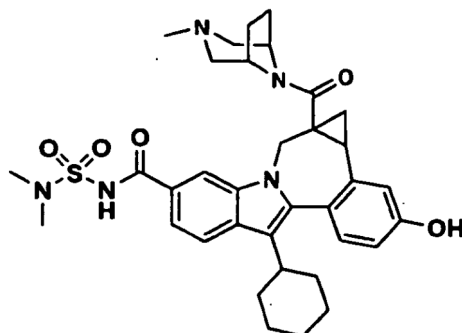
Ejemplo 15

(+/-)-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[[3-(2-piridinil)-3,8-

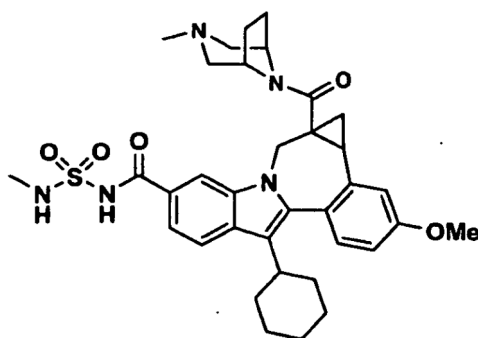
diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]-Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. En un tubo de reacción de microondas se añadieron bajo nitrógeno (+/-)-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (20 mg, 0,031 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,6 mg, 2 mol %), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,5 mg, 4 % mol), t-butóxido sódico (8,9 mg, 0,093 mmol) y 2-bromopiridina (0,006 ml, 0,062 mmol). El tubo de reacción se selló y se añadió dioxano (1 ml), y la mezcla de reacción se calentó entonces a 70°C en un baño de aceite durante la noche. La reacción se filtró seguidamente y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa en columna dando la sal TFA del compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino, (2,2 mg, 7,5% de rendimiento). EM m/z 723 (MH⁺), Tiempo de retención: 3,048 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,25 (m, 0,2 H) 1,11-2,23 (m, 15,8 H) 2,60 (m, 0,2 H) 2,76 (m, 0,8 H) 2,79-3,10 (m, 7 H) 3,13-4,00 (m, 8 H) 4,27 (d, J = 15,26 Hz, 0,2 H) 4,46 (s ancho, 0,8 H) 4,63-4,81 (m, 1H) 4,99 (m, 0,2 H) 5,26 (d, J = 15,26 Hz, 0,8 H) 7,02-7,16 (m, 2 H) 7,20-7,27 (m, 1H) 7,32-7,68 (m, 3 H) 7,77 (d, J = 7,93 Hz, 0,2 H) 7,85-8,18 (m, 3,8 H).

Ejemplo 16

(+/-)-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-1a-[[3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]-11-(fenilmetoxi)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-(fenilmetoxi)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, (496 mg, 0,79 mmol) en 7 ml de DMF y se añadió TBTU (392 mg, 1,22 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante una hora a temperatura ambiente, después de lo cual, se añadió DMAP (525 mg, 4,29 mmol) seguido por diclorhidrato de 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (196 mg, 0,98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas y luego se vertió en 100 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, luego salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación de los volátiles a vacío dio 615 mg de producto bruto que se adsorbió sobre 1,5 g de gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre 18 g de gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano. Las fracciones de producto bruto se combinaron y los volátiles se eliminaron a vacío proporcionando 216 mg (37%) de un sólido amorfo casi incoloro. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,27 (t, J = 5,80 Hz, 0,4 H) 1,14-1,30 (m, 2,9H) 1,30-1,48 (m, 3,7 H) 1,57 (d, J = 15,26 Hz, 2,3 H) 1,63-1,87 (m, 11,2 H) 1,85-2,20 (m, 8,4 H) 2,30 (s, 1,3 H) 2,39 (s, 0,9 H) 2,69 (s, 1,2 H) 2,79 (s, 1,2 H) 2,85-3,01 (m, 1,9 H) 3,01-3,11 (m, 6,0 H) 3,25-3,51 (m, 1,8 H) 3,59 (d, J = 15,26 Hz, 1,2 H) 4,14 (d, J = 14,95 Hz, 0,4 H) 4,40 (s, 0,9 H) 4,75 (d, J = 13,73 Hz, 0,4 H) 5,07-5,21 (m, 2,8 H) 6,92-7,11 (m, 1,5 H) 7,21 (d, J = 2,75 Hz, 1,0 H) 7,27-7,49 (m, 7,0 H) 7,53 (d, J = 7,93 Hz, 0,6 H) 7,87 (dd, J = 8,55, 4,88 Hz, 1,0 H) 7,91-8,03 (m, 0,9 H) 8,83 (s, 0,2 H) 9,67 (s, 0,3 H).

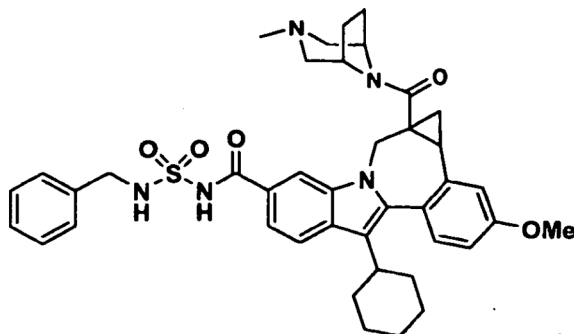
Ejemplo 17

5 (+/-)-8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-hidroxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió (+/-)-8-ciclohexil-N-
 10 [(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-11-(fenilmetoxi)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, (189 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de 5 ml de metanol y 2 ml de THF exento de inhibidor usando calor. Tras enfriar, parte del material precipitó. Se añadió para ayudar a la disolución ácido clorhídrico acuoso 1N (0,3 ml, 0,3 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno antes de la adición de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (46 mg). La reacción se desarrolló bajo hidrógeno a presión atmosférica (globo) y a temperatura ambiente durante 6,75 horas. La reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. Los volátiles del filtrado se eliminaron a vacío proporcionando 161 mg (92%) de producto como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,01 (t, J = 5,34 Hz, 0,3 H) 0,39 (s, 0,3 H) 1,08-1,60 (m, 6,6 H) 1,62-1,83 (m, 2,9 H) 1,82-2,20 (m, 6,3H) 2,58-2,84 (m, 4,9 H) 2,84-2,96 (m, 6,9 H) 3,07-3,19 (m, 1,0 H) 3,20-3,29 (m, 1,6 H) 3,34 (s, 10,0H, H₂O) 3,42 (s, 0,9 H) 3,58 (d, J = 14,65 Hz, 0,8 H) 4,13 (d, J = 14,95 Hz, 0,4 H) 4,31-4,62 (m, 0,8 H) 4,91 (d, J = 14,95 Hz, 0,3 H) 4,98-5,21 (m, 0,7 H) 6,85 (t, J = 8,55 Hz, 1,1 H) 6,99 (s, 1,0 H) 7,09-7,25 (m, 1,0 H) 7,62 (d, J = 20,14 Hz, 1,0 H) 7,72-7,91 (m, 1,0 H) 7,92-8,29 (m, 0,9 H) 9,92 (s, 1,0 H) 10,16 (d, J = 56,15 Hz, 0,8 H) 11,63 (d, J = 10,68 Hz, 0,9 H).

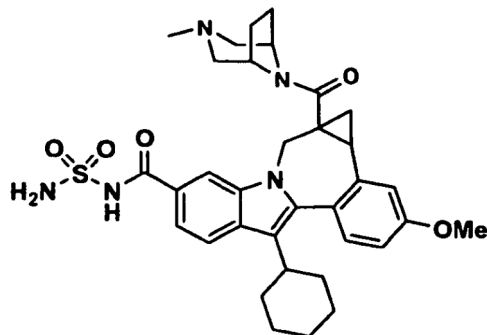
Ejemplo 18

20 (-)-8-Ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-N-[(metilamino)sulfonyl]-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Una solución de ácido 8-ciclohexil-5-
 25 [[[(metilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (158 mg, 0,29 mmol), diclorhidrato de 3-metil-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano (59 mg, 0,29 mmol), diisopropiletilamina (0,15 ml) y TBTU (112 mg, 0,35 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó durante 1 hora a 22°C y se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (150 mg, 80,1 %). IEP-EM m/e 646 (MH⁺), RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,93-2,08 (m, 16 H) 2,49-2,53 (m, 1H) 2,55 (s, 3 H) 2,60-2,93 (m, 4 H) 3,15 (s, 3 H) 3,24 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,88-4,18 (m, 1H) 4,41-4,56 (m, 1H) 4,86-5,03 (m, 1H) 6,86 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 6,97-7,06 (m, 1H) 7,09-7,20 (m, 1H) 7,37-7,49 (m, 1H) 7,73 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,77-7,94 (m, 1H).

30

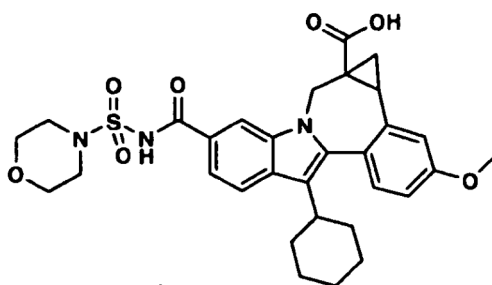
Ejemplo 19

5 (+/-)-8-Ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl]-N-[[fenilmetil]amino]sulfonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se preparó (+/-) 8-ciclohexil-N-((bencilamino)sulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-11-(metiloxi)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida de una forma similar a la descrita para la síntesis de (-) 8-ciclohexil-N-((metilamino)sulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-11-(metiloxi)-1,1a,2,12b-tetrahidrocicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida partiendo de éster metílico del ácido (+/-)-8-ciclohexil-5-[[[(bencilamino)sulfonil]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-(metoxi)-12-(metoxi)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. IEP-EM m/e 722 (MH⁺), RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,14-2,20 (m, 16 H) 2,56-3,08 (m, 7 H) 3,39-3,72 (m, 3 H) 3,89-3,96 (m, 3 H) 4,21-4,37 (m, 3 H) 4,60-4,74 (m, 1H) 5,11-5,22 (m, 1H) 7,06 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1H) 7,17-7,24 (m, 2 H) 7,28 (t, J = 7,63 Hz, 2 H) 7,33-7,43 (m, 3 H) 7,45-7,56 (m, 1H) 7,86-8,00 (m, 2 H).

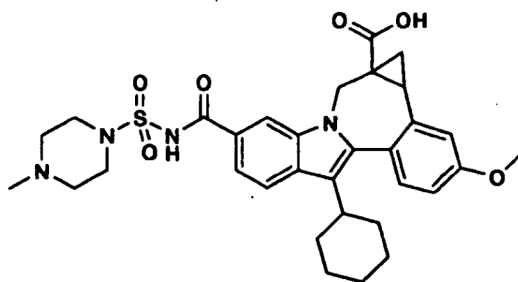
Ejemplo 20

15 (+/-)-N-(Aminosulfonil)-8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (40 mg, 0,038 mmol) a una solución de (+/-) 8-ciclohexil-N-((bencilamino)sulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-11-(metiloxi)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (20 mg, 0,028 mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se sometió secuencialmente a vacío y luego se inyectó nitrógeno tres veces antes de colocarse en una atmósfera de hidrógeno (1,01 x 10⁵ Pa). La mezcla de reacción se agitó a ta durante dos días antes de filtrarse a través de una almohadilla de Celite y concentrar. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Acetonitrilo/H₂O con un tampón TFA) proporcionando el compuesto del epígrafe como una película blanca. IEP-EM m/e 632 (MH⁺), RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,13-2,23 (m, 16 H) 2,48-3,11 (m, 9 H) 3,54-3,75 (m, 1H) 3,86-3,97 (m, 3 H) 4,15-4,37 (m, 1H) 4,62 (s, 1H) 5,19 (s, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,16-7,24 (m, 1H) 7,31-7,39 (m, 1H) 7,55-7,67 (m, 1H) 7,88-7,97 (m, 1H) 7,99-8,12 (m, 1H).

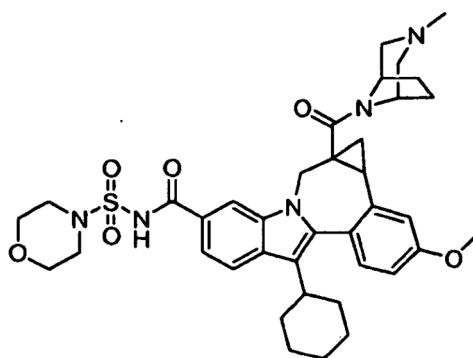
Los Ejemplos 20-31 se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: Condiciones del análisis: Columna: PHENOMENEX-LUNA 3,0 x 50 mm S10; Fase móvil: (A) 10:90 metanol-agua; (B) 90:10 metanol-agua; Tampón: TFA al 0,1%; Intervalo de gradiente: 0-100% de B; Tiempo de gradiente: 2 min; Caudal: 4 ml/min; Tiempo de análisis: 3 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: EM (IEP+).

Ejemplo 21

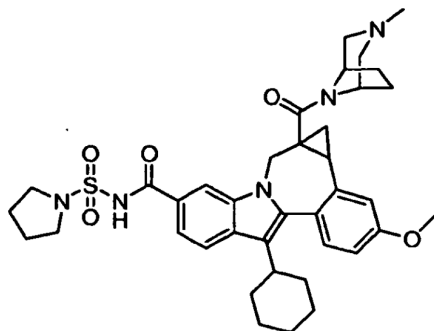
- 5 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(morfolinossilfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló como un sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,968 min; m/e 460 (MH⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles.

Ejemplo 22

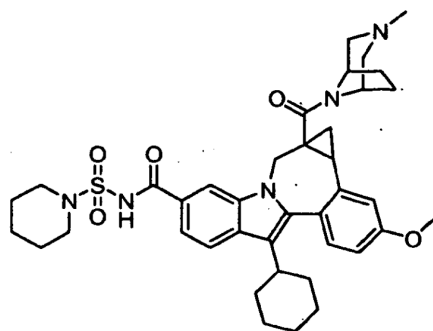
- 10 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de sal mono TFA como un sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,687 min; m/e 607 (MH⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles.

Ejemplo 23

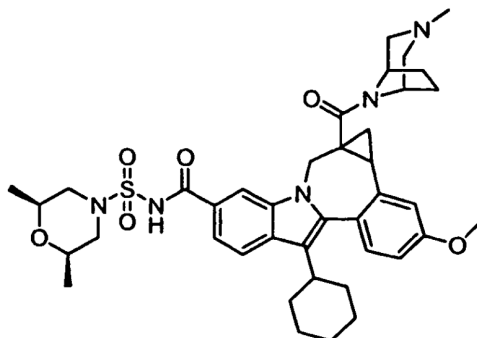
- 15 (+/-)-8-Ciclohexil-N-4-(morfolinossilfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló como la sal TFA. CL/EM: Tiempo de retención: 1,770 min; m/e 702 (MH⁺). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1,14-1,59 (m, 7 H), 1,69-1,88 (m, 3 H), 1,87-2,15 (m, 6 H), 2,49-2,66 (m, 1H), 2,80-3,02 (m, 3 H), 3,05-3,32 (m, 1H), 3,41-3,55 (m, 5 H), 3,58-3,68 (m, J = 15,56 Hz, 1H), 3,70-3,81 (m, 4 H), 3,83-3,93 (m, 3 H), 3,94-4,14 (m, 1H), 4,43-4,71 (m, 3 H), 4,75-4,87 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 6,90-7,02 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, J = 2,75 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, J = 9,16, 9,16 Hz, 1H), 7,37-7,60 (m, 1H), 7,83-7,95 (m, J = 8,39, 8,39 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).
- 20

Ejemplo 24

5 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló como la sal TFA. CL/EM: Tiempo de retención: 2,873 min; m/e 686 (MH⁺). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1,12-1,30 (m, 3 H), 1,29-1,45 (m, 3 H), 1,45-1,60 (m, 2 H), 1,71-1,86 (m, 3 H), 1,86-1,98 (m, J = 6,17, 6,17 Hz, 6 H), 1,97-2,12 (m, J = 23,42 Hz, 3 H), 2,12-2,32 (m, 1H), 2,56-2,72 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, J = 4,78 Hz, 1H), 2,88-3,02 (m, 2 H), 3,07-3,23 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 4 H), 3,60-3,74 (m, 2 H), 3,85-3,93 (m, 3 H), 4,02-4,18 (m, 1H), 4,50-4,64 (m, 1H), 4,78-4,92 (m, 1H), 5,10-5,26 (m, 1H), 6,90-7,02 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, J = 2,52 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, J = 9,19, 9,19 Hz, 1H), 7,48-7,64 (m, 1H), 7,82-7,97 (m, J = 9,19, 9,19 Hz, 1H), 8,08-8,27 (m, 1H), 9,52 (s, 1H).

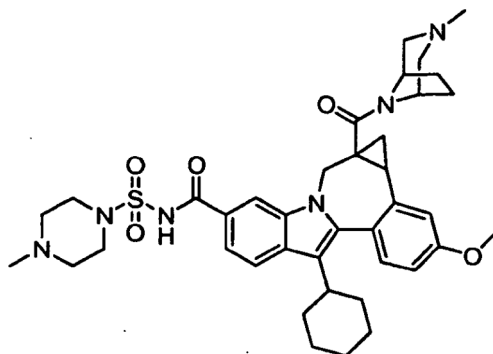
Ejemplo 25

15 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló como la sal TFA. CL/EM: Tiempo de retención: 1,882 min; m/e 700 (MH⁺). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1,17-1,30 (m, 2 H), 1,30-1,46 (m, J = 14,23, 6,92 Hz, 4 H), 1,47-1,61 (m, J = 1,33 Hz, 4 H), 1,61-1,72 (m, J = 4,03 Hz, 4 H), 1,71-1,86 (m, 3 H), 1,86-2,11 (m, J = 10,32 Hz, 6 H), 2,21-2,38 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 1H), 2,77-3,02 (m, 3 H), 3,33-3,47 (m, 4 H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,58-3,73 (m, 2 H), 3,86-3,93 (m, 3 H), 3,93-4,13 (m, 1H), 4,57-4,77 (m, 2 H), 5,06-5,23 (m, 1H), 6,91-7,02 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, J = 2,52 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,37-7,56 (m, 1H), 7,82-7,94 (m, 1H), 7,98-8,12 (m, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 26

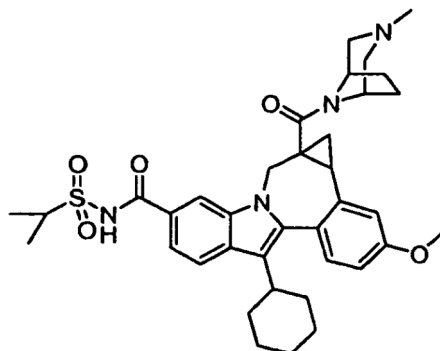
(+/-)-8-Ciclohexil-N-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolinosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló como la sal TFA. CL/EM: Tiempo de retención: 2,911 min; m/e 730 (MH⁺). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) : δ ppm 1,13-1,23 (m, 5 H), 1,22-1,31 (m, J = 5,29 Hz, 1H), 1,31-1,47 (m, J = 7,30, 7,30 Hz, 3 H), 1,47-1,62 (m, 1H), 1,74-1,91 (m, J = 20,90 Hz, 1H), 1,91-2,10 (m, 2 H), 2,70-2,92 (m, 4 H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,18-3,39 (m, 6 H), 3,44-3,52 (m, 3 H), 3,58-3,79 (m, 8 H), 3,90 (s, 3 H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 1H), 4,80-4,93 (m, 1H), 5,09-5,23 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 2 H), 7,08-7,14 (m, J = 2,52 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,85-7,93 (m, 1H), 7,94-8,02 (m, 1H), 8,85 (s, 1H).

10 **Ejemplo 27**



(+/-)-8-Ciclohexil-N-4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló como sal bis-TFA. CL/EM: Tiempo de retención: 1,563 min; m/e 715 (MH⁺). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) : δ ppm 0,23-0,33 (m, 1H), 1,14-1,30 (m, 2 H), 1,28-1,46 (m, 3 H), 1,45-1,61 (m, 1H), 1,63-1,86 (m, 3 H), 1,85-2,09 (m, 5 H), 2,50-2,66 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 4 H), 2,88-3,17 (m, 4 H), 3,44-3,54 (m, 2 H), 3,52-3,75 (m, 5 H), 3,84-3,94 (m, 3 H), 3,95-4,19 (m, 4 H), 4,31-4,52 (m, 1H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,73-4,87 (m, 1H), 5,00-5,23 (m, 1H), 6,89-7,05 (m, 2 H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,45-7,64 (m, 1H), 7,78-7,91 (m, 1H), 7,95-8,13 (m, 1H).

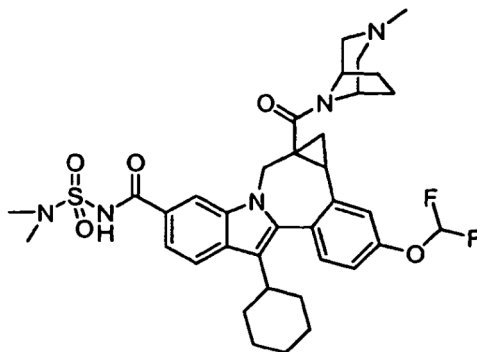
20 **Ejemplo 28**



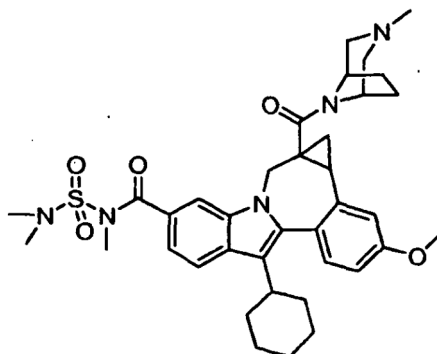
(+/-)-8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de sal mono TFA como un sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,818 min; m/e 659 (MH⁺). Se observó que el compuesto del epígrafe existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) : δ ppm 1,11-1,29 (m, 2 H), 1,28-1,66 (m, 8 H), 1,67-1,87 (m, 3 H), 1,86-2,11 (m, 5 H), 2,12-2,42 (m, 2 H), 2,43-2,72 (m, 2 H), 2,72-3,04 (m, 4 H), 3,05-3,30 (m, J = 7,55, 4,28 Hz, 2 H), 3,31-3,57 (m, 2 H), 3,57-3,78 (m, J = 18,63 Hz, 2 H), 3,85-3,93 (m, 3 H), 3,96-4,15 (m, 2 H), 4,37-4,76 (m, J = 71,51 Hz, 1H), 5,04-5,25 (m, 1H), 6,86-7,02 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, J = 2,52 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, J = 8,31, 8,31 Hz, 1H), 7,44-7,69 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 8,00-8,29 (m, J = 48,09 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H).

25

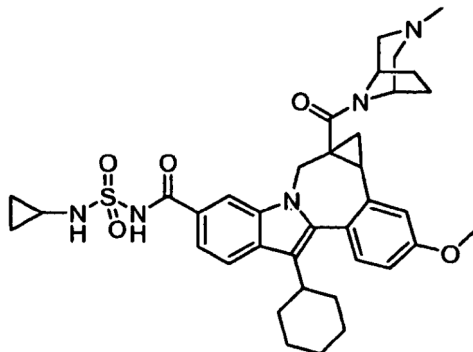
30

Ejemplo 29

5 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-difluorometoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se preparó por difluorometilación (ClCHF₂, NaOH 1N, acetona-isopropanol, ta) del derivado fenólico correspondiente y se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de sal mono TFA como un sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,798 min; m/e 696 (MH⁺). Se observó que el compuesto del epígrafe existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0,25-0,81 (m, 3 H), 0,81-1,33 (m, 6 H), 1,29-1,64 (m, 4 H), 1,78 (s, 2 H), 1,85-2,17 (m, J = 4,58 Hz, 4 H), 2,36-2,59 (m, 2 H), 2,79 (t, J = 1,90 Hz, 2 H), 2,84-2,93 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 5 H), 3,08-3,23 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,44-6,66 (m, 1H), 6,73-6,86 (m, J = 14,34 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1H), 7,42-7,60 (m, 2 H), 7,92 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

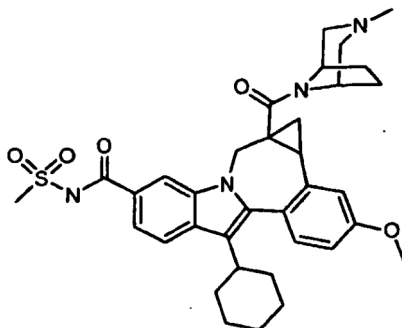
Ejemplo 30

15 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-N-metil-5-carboxamida. El producto se preparó por N-metilación de (+/-)-8-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida en condiciones de Mitsunobu (Ph₃P, DEAD, MeOH-THF, 0-23°C), y se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de sal mono TFA como un sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,828 min; m/e 674 (MH⁺). Se observó que el compuesto del epígrafe existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1,12-1,62 (m, 6 H), 1,65-2,32 (m, 8 H), 2,46 (d, J = 5,29 Hz, 2 H), 2,69-2,91 (m, 3 H), 2,90-2,99 (m, 7 H), 2,96-3,19 (m, 2 H), 3,25-3,34 (m, 3 H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,63 (d, J = 15,36 Hz, 1H), 3,67-3,84 (m, J = 1,51 Hz, 1H), 3,89 (s, 3 H), 3,93-4,20 (m, 1H), 4,44-4,67 (m, 1H), 5,09-5,27 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, J = 8,69, 2,64 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, J = 2,52 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,64 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,31 Hz, 1H).

Ejemplo 31

5 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(N-ciclopropilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-N-metil-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de sal mono TFA como un sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 2,751 min; m/e 672 (MH⁺). Se observó que el compuesto del epígrafe existía como rotámeros interconvertibles por RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0,55-0,96 (m, 3 H), 1,05-1,59 (m, 6 H), 1,60-2,19 (m, 8 H), 2,22-2,45 (m, 2 H), 2,44-2,81 (m, 6 H), 2,81-3,09 (m, 4 H), 3,36-3,52 (m, J = 25,68 Hz, 1H), 3,59-3,80 (m, 2 H), 3,82-3,94 (m, 3 H), 3,97-4,19 (m, 1H), 5,14-5,29 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,90-7,02 (m, J = 8,44, 2,90 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, J = 2,52 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,53-7,71 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

Los Ejemplos 32-36 se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: % Inicial de B: 0; % Final de B: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H₂O al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H₂O al 10% / MeOH al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.

15 **Ejemplo 32**

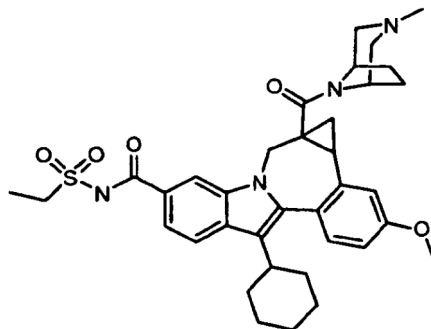
20 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(metilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se calentó a 50°C durante 0,5 horas una mezcla de éster ciclopropílico del ácido indol carboxílico (1,3 g, 2,83 mmol) y CDI (0,64 g, 3,97 mmol) en THF (20 ml), se enfrió y se añadió metilsulfonamida (0,4 g, 4,2 mmol) y DBU (0,264 ml, 1,77 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h y se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N frío (2x), salmuera, se secó (MgSO₄), se eliminó el disolvente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage 40 M) proporcionando el compuesto 1-2 (1,28 g, 85%) como un sólido amarillo pálido. CL-EM: Tiempo de retención: 3,51; EM m/z 537 (M+H). Se observó que la sulfonamida existía como rotámeros interconvertibles. Isómero mayoritario: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,11-2,17 (m, 12 H), 2,84-2,98 (m, 2 H), 3,43 (d, J = 14,86 Hz, 1H), 3,49 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,52 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 8,31, 1,51 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).

30 A una solución de sulfonamida-éster (1,28 g, 2,4 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se añadió NaOH (1N, 12 ml, 12 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N frío, salmuera, se secó (MgSO₄), y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando el ácido como un sólido beige (1,20 g, 96%). CL-EM: Tiempo de retención: 3,46; EM m/z 523 (M+H). Se observó que el Compuesto 1-2 existía como rotámeros interconvertibles (aproximadamente 1/1) RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D).

35 A una mezcla del ácido (0,060 g, 0,11 mmol) y sal del ácido bisclorhidrato de 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (0,034 g, 0,17 mmol) en DMC (1,5 ml) se añadió Et₃N (0,096 ml, 0,69 mmol) y HBTU (0,065 g, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se diluyó con MeOH, se eliminó el disolvente. El residuo se

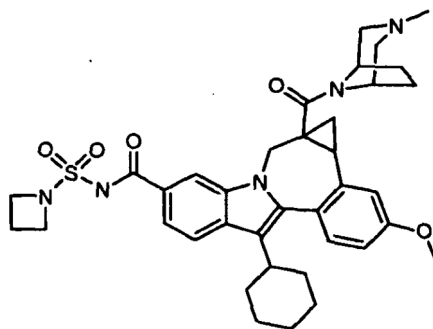
disolvió en metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa proporcionando una sal TFA del producto (0,0378 g, 82%) en sal TFA. CL-EM: Tiempo de retención: 2,96; EM m/z 631 (M+H). Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,04-1,61 (m, 8 H), 1,68-2,38 (m, 10 H), 2,48-3,03 (m, 6 H), 3,09-3,20 (m, 1H) 3,30,-3,78 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,05 (d, $J=14,10$ Hz, 1H), 5,06-5,28 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,81, 2,27$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,54-7,73 (m, 1H), 7,82-7,94 (m, $J = 7,18, 5,41$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 33

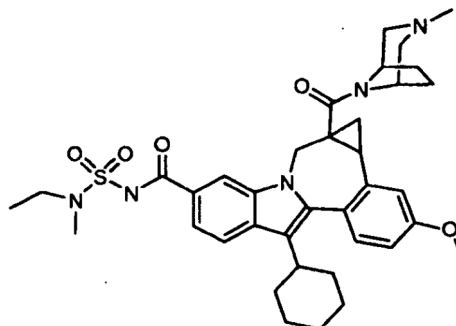


10 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(etilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se preparó de una forma similar a la anterior: sulfonamida (0,47 g, 44%); CL-EM: Tiempo de retención: 3,54; EM m/z 551 (M+H); ácido (0,43 g, 94%); CL-EM: Tiempo de retención: 3,49; EM m/z 537 (M+H). Se preparó una sal TFA del producto (0,0378 g, 71%). CL-EM: Tiempo de retención: 3,028 EM m/z 645 (M+H). Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles, isómero mayoritario: RMN de ^1H (500 MHz, ppm 1,12-2,37 (m, 19 H), 2,51-2,66 (m, 1H), 2,69-3,03 (m, 4 H), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,21-3,83 (m, 8 H), 3,90 (s, 3 H), 5,11-5,28 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,85$ Hz, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

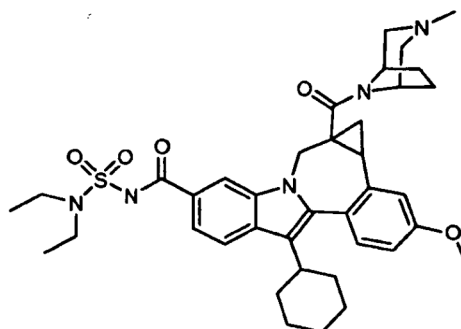
Ejemplo 34



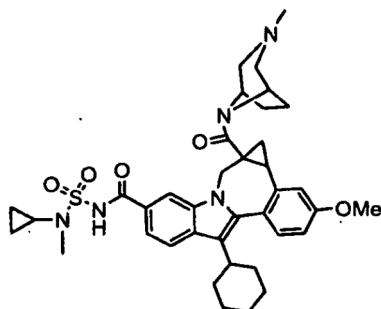
20 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(azetidín-1-ilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se preparó de una forma similar a la anterior: sulfonamida (0,96 g, 59%); CL-EM: Tiempo de retención: 3,58; EM m/z 578 (M+H). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles (3/4). El isómero mayoritario: RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,16-1,59 (m, 4 H), 1,72 (dd, $J = 9,44, 4,15$ Hz, 3 H), 1,88-2,12 (m, 4 H), 2,24-2,36 (m, 2 H), 2,75-2,97 (m, 2 H), 3,44 (d, $J = 14,86$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,09 (d, 1H), 4,24-4,37 (m, 4 H), 5,41 (d, $J = 14,86$ Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,31, 1,51$ Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H); ácido (0,93 g, 100%); CL-EM: Tiempo de retención: 3,51; EM m/z 564 (M+H). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles (-3/4). El isómero mayoritario: RMN de ^1H (400 MHz, ppm 0,34-0,42 (m, 1H), 1,15-2,10 (m, 11 H), 2,22-2,38 (m, 2 H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, $J = 3,02$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3 H), 4,03 (d, $J = 15,11$ Hz, 1H), 4,21-4,43 (m, 4 H), 5,34 (d, $J = 14,86$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,56, 2,77$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,52$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 8,13 (s, 1H). Se preparó una sal TFA del producto: CL-EM: Tiempo de retención: 3,51; EM m/z 672 (M+H). Se observó que el compuesto del epígrafe existía como rotámeros interconvertibles en RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D): RMN de ^1H (400 MHz, ppm 1,02-1,63 (m, 8 H), 1,72-2,36 (m, 10 H), 2,47-3,23 (m, 6 H), 3,45 (d, $J = 29,46$ Hz, 2 H), 3,59-3,75 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,12-4,38 (m, 4 H), 4,38-4,98 (m, 2 H), 5,12-5,30 (m, 1H), 6,90-7,03 (m, 2 H), 7,12 (d, $J = 2,52$ Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, $J = 9,06, 9,06$ Hz, 1H), 7,59-7,75 (m, 1H), 7,84-7,96 (m, 1H).

Ejemplo 35

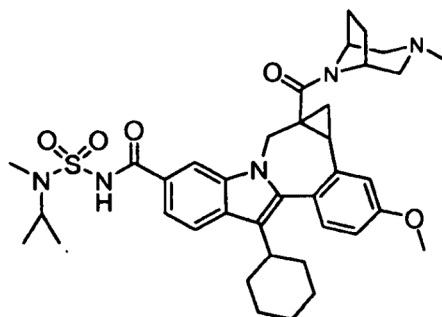
5 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(N-etil-N-metilaminosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se preparó a partir del ácido por un procedimiento similar al descrito antes. Sulfonamida (0,109 g, 67%). CL-EM: Tiempo de retención: 3,60; EM m/z 580 (M+H). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles (~5/4). El isómero mayoritario: RMN de ¹H (400 MHz, ppm 1,16-2,09 (m, 14 H), 2,73-2,93 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,31-3,52 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,05-4,10 (m, 1H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 8,19 (d, J = 1,51 Hz, 1H). Ácido (0,108 g, 100%). CL-EM: Tiempo de retención: 3,55; EM m/z 566 (M+H). Se preparó una sal TFA del producto (0,0437 g, 54%). CL-EM: Tiempo de retención: 3,10; EM m/z 674 (M+H). RMN de ¹H (500 MHz, ppm 1,14-1,62 (m, 6 H), 1,22 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,69-2,21 (m, 10 H), 2,25-3,31 (m, 11 H), 3,02 (s, 3 H), 3,43 (q, J = 7,02 Hz, 2 H), 3,55-3,80 (m, 1H), 3,89 (s, 3 H), 5,08-5,29 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,11 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,39-7,56 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 8,04 (s, 1H).

15 **Ejemplo 36**

20 (+/-)-8-Ciclohexil-N-(N-etil-N-metilaminosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se preparó a partir del ácido por un procedimiento similar al descrito antes. Sulfonamida (0,127 g, 67%); CL-EM: Tiempo de retención: 3,64; EM m/z 594 (M+H). Se observó que el compuesto existía como rotámeros interconvertibles: RMN de ¹H (400 MHz, ppm 1,11-2,13 (m, 18 H), 2,64 (dd, J=10,07, 6,80 Hz, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,34-3,67 (m, 4 H), 3,75 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03-4,10 (m, 1H), 5,40 (d, J = 15,36 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,26 Hz, 1H). Ácido: (0,126 g, 100%). CL-EM: Tiempo de retención: 3,57; EM m/z 580 (M+H). Se preparó una sal TFA del producto (0,431 g, 52%). CL-EM: Tiempo de retención: 3,18; EM m/z 688 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,13-1,55 (m, 6 H), 1,21 (t, J = 7,18 Hz, 6 H), 2,31-3,55 (m, 11 H), 2,41-3,29 (m, 10 H), 3,49 (q, J = 7,05 Hz, 4 H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,89 (s, 3 H), 5,02-5,29 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 8,81, 2,27 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,52 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,95-8,06 (m, 1H).

Ejemplo 37

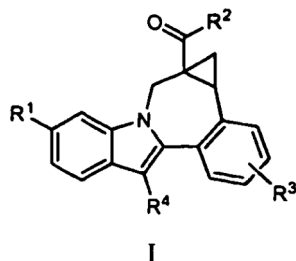
5 Se añadió tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,0535 g, 0,167 mmol) a una mezcla agitada del Compuesto 1-4 (0,0774 g, 0,128 mmol), 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 2HCl (0,026,4 g, 0,128 mmol) y TEA (0,071 ml, 0,512 mmol) en DCM (2 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 1 hora y se inactivó con MeOH (0,5 ml) y luego se evaporó hasta sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el producto en forma de sal mono TFA (0,0613 g, 60%) como un sólido beige. CL/EM: m/e 686 (MH⁺). Procedimiento de CL/EM: % Inicial de B: 0, % Final de B: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H₂O al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H₂O al 10% / MeOH al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 10 4,6 x 50 mm S5.

Ejemplo 38

15 Se preparó la sal TFA de la amida (0,0465 g 56%) a partir del ácido (0,060 g, 0,104 mmol) y amina usando HBTU y TEA en cloruro de metileno. CL-EM: Tiempo de retención: 3,146 min; EM m/z (M+H) 688. Procedimiento de CL/EM: % Inicial de B: 0, % Final de B: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H₂O al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H₂O al 10% / MeOH al 90% / Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5. RMN de ¹H existían rotámeros, la forma mayoritaria: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14-1,18 (m, 6 H) 1,19-2,12 (m, 16 H) 2,19-3,77 (m, 9 H) 2,95 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,95-5,02 (m, 4 H) 5,03-5,24 (m, 1H) 6,97 (dd, J = 8,81, 2,77 Hz, 1H) 7,11 (d, J = 2,52 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 8,56 Hz, 1H) 7,40-7,64 (m, 1H) 7,88 (d, J = 8,31 Hz, 1H) 8,07 (s ancho, 1H).

REIVINDICACIONES

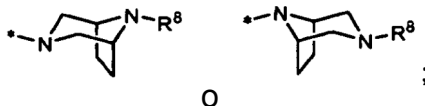
1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

5 R^1 es CO_2R^5 o CONR^6R^7 ;

R^2 es



R^3 es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, benciloxi, alcoxi o haloalcoxi;

R^4 es cicloalquilo;

10 R^5 es hidrógeno o alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 , $(R^9)_2\text{NSO}_2$ o $(R^{10})\text{SO}_2$;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

15 R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 , aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;

R^9 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y

R^{10} es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

20 en la que alquilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos; alquenilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace; cicloalquilo significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos; alcoxi y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo; haloalquilo y haloalcoxi incluyen todos los isómeros halogenados desde alquilo monohalo sustituido hasta alquilo perhalo sustituido;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R^3 es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, benciloxi o alcoxi;

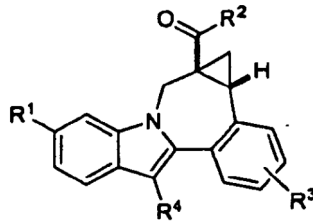
R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;

30 R^9 es hidrógeno o alquilo; y

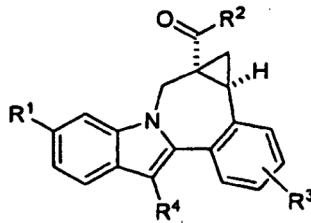
R^{10} es acetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es CONR^6R^7 ; R^6 es alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 , $(R^9)_2\text{NSO}_2$ o $(R^{10})\text{SO}_2$; y R^7 es hidrógeno.

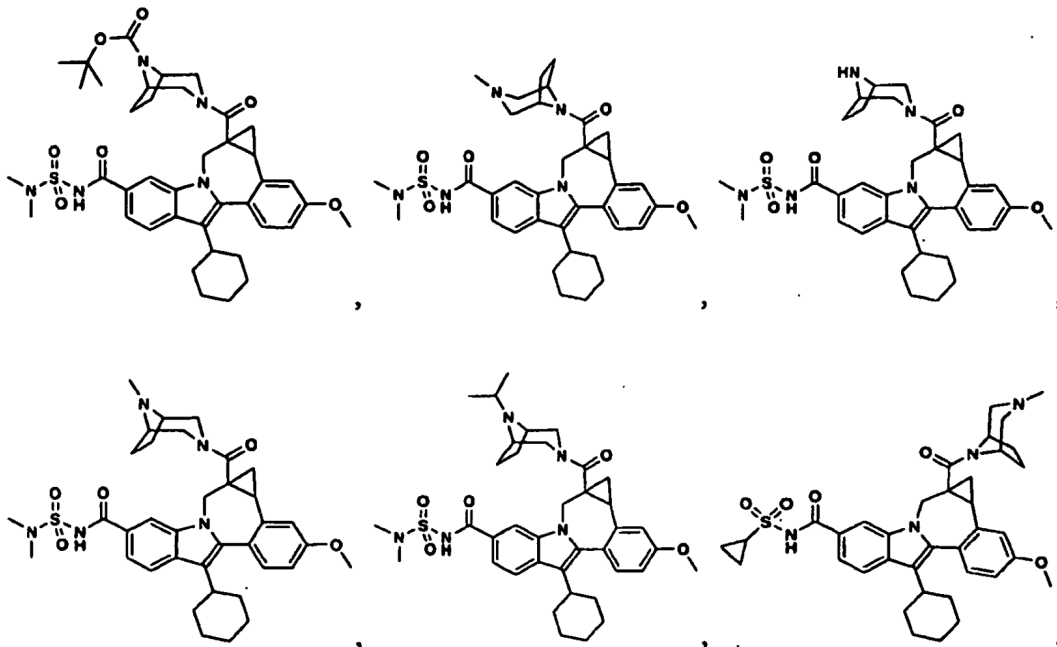
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es metoxi.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es ciclohexilo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ es alquil-SO₂, (R⁹)₂NSO₂ o (R¹⁰)SO₂.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.

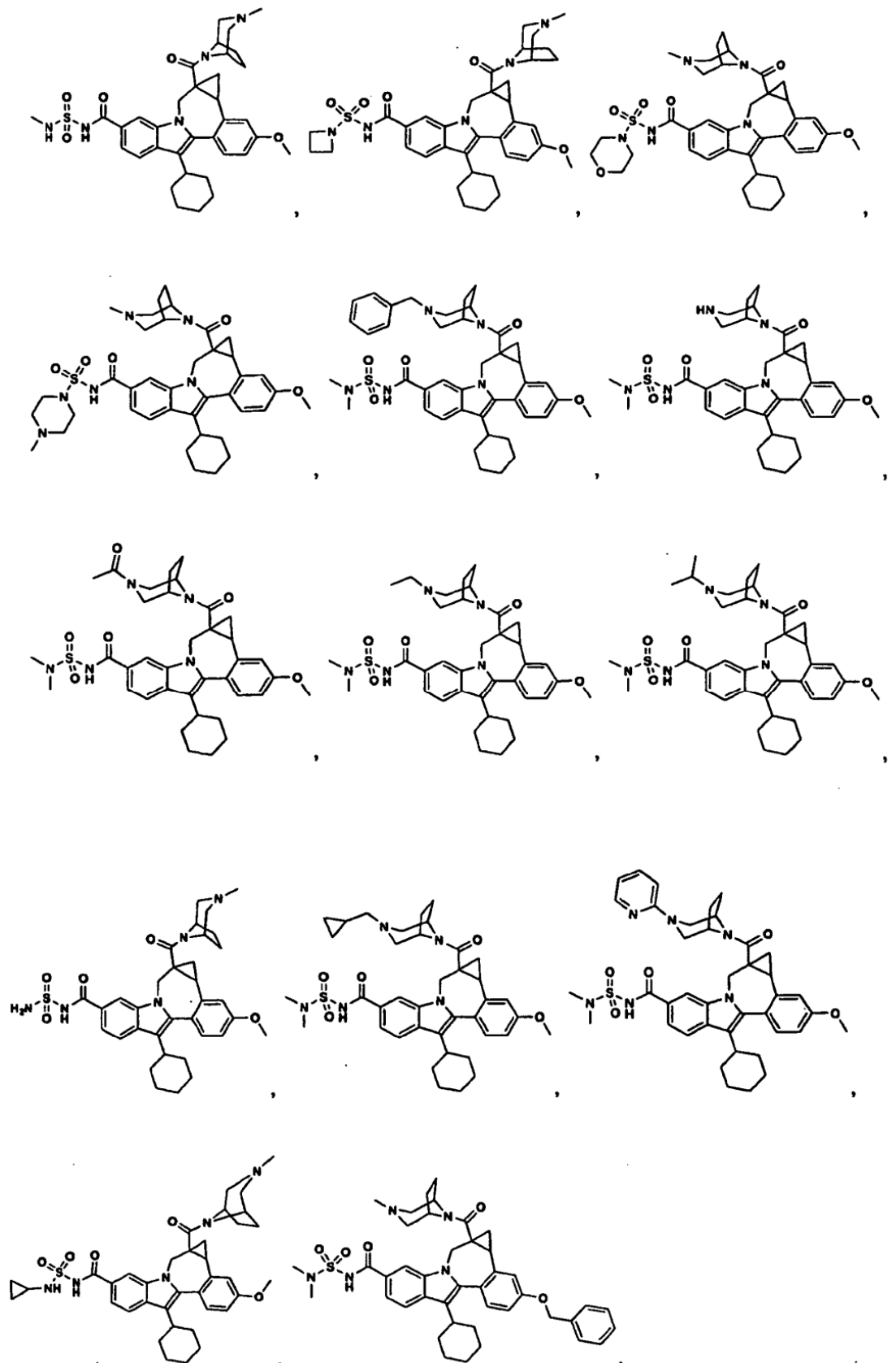


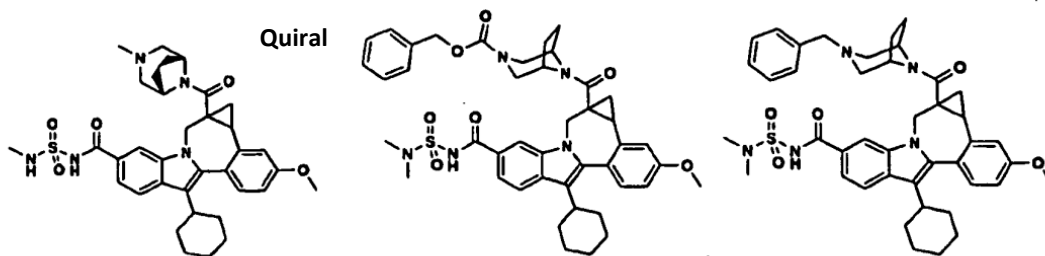
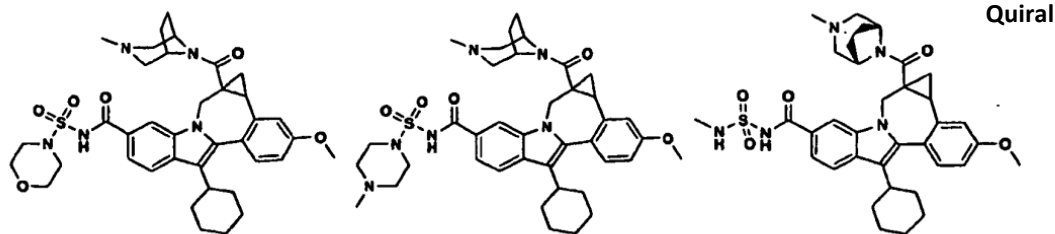
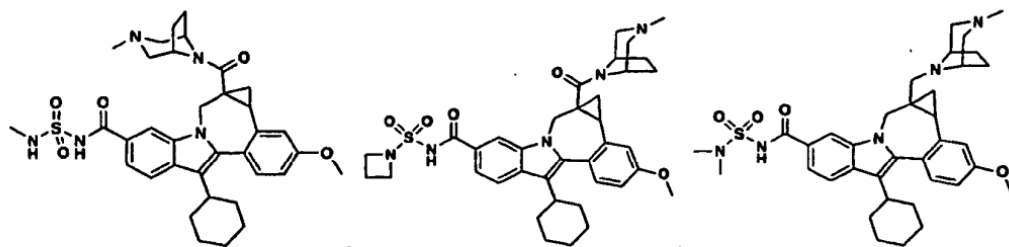
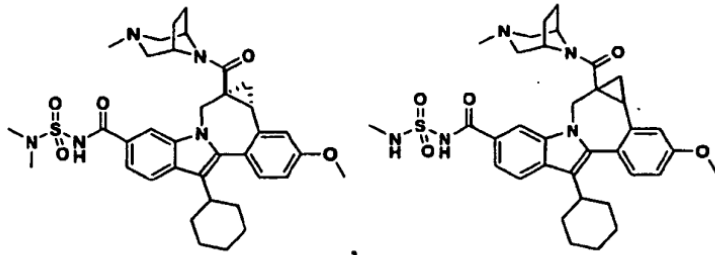
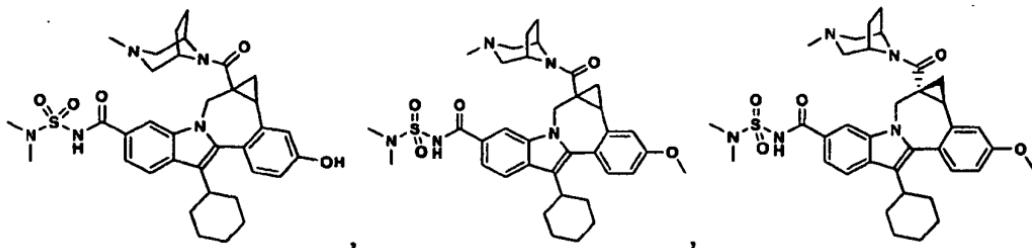
9. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.

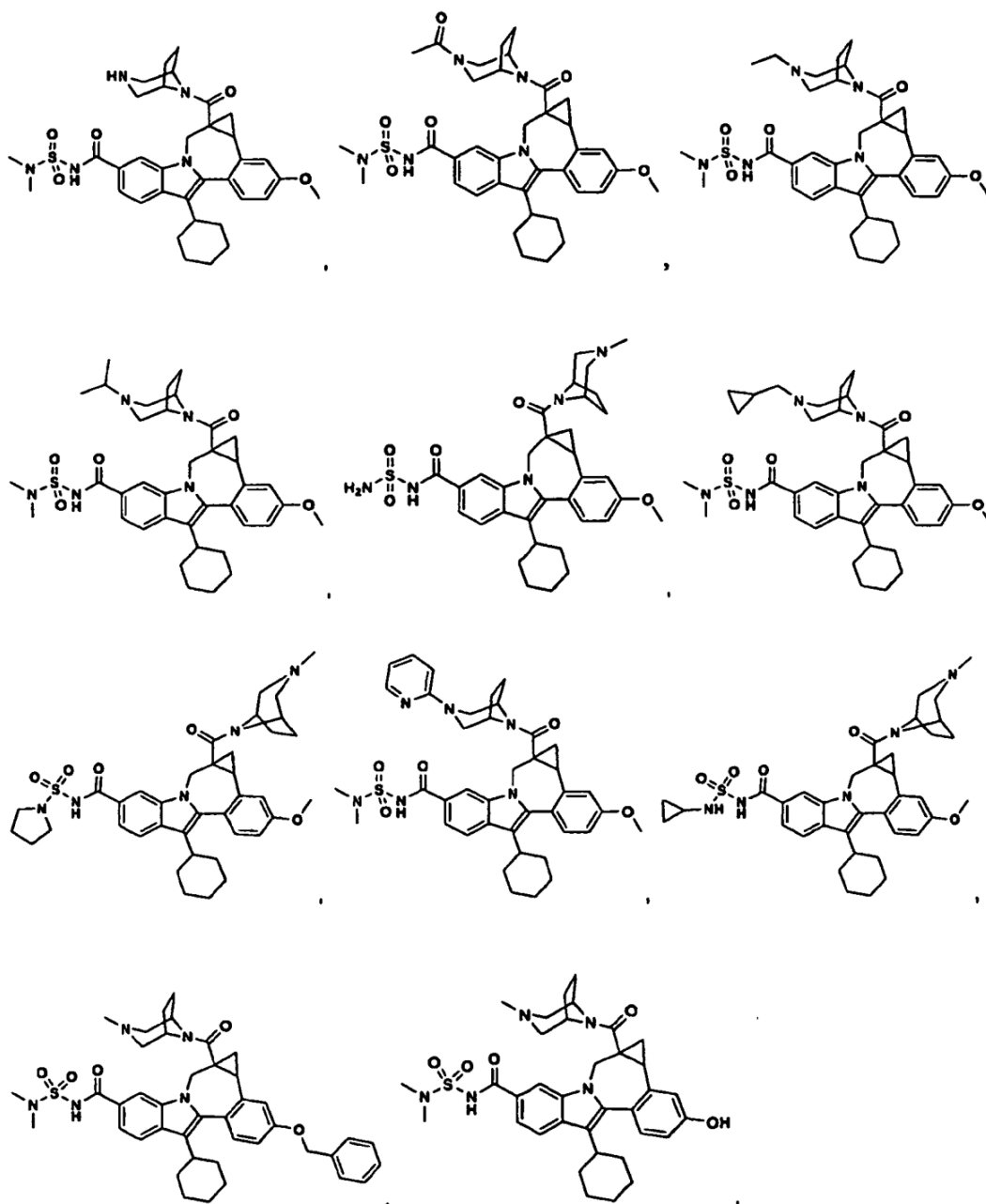


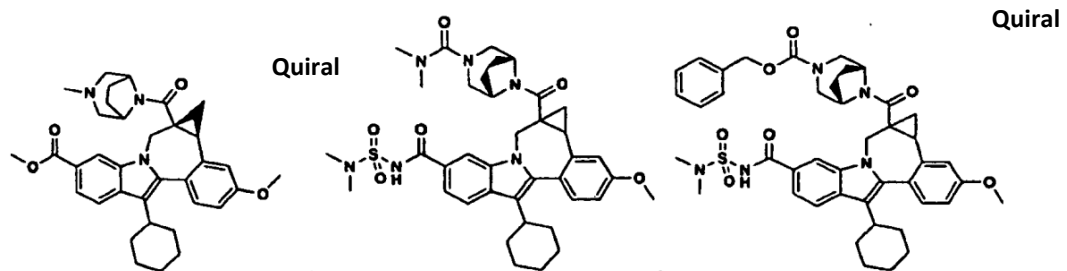
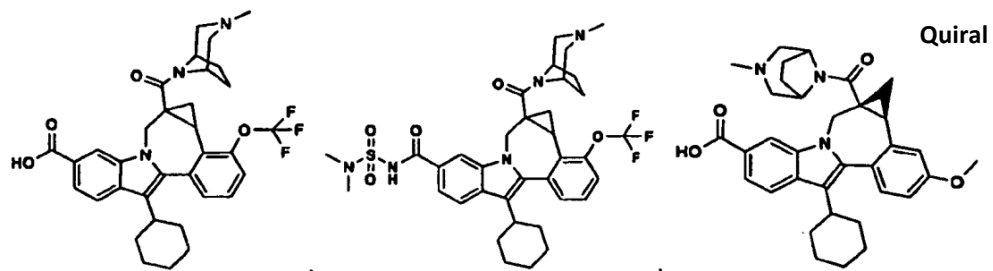
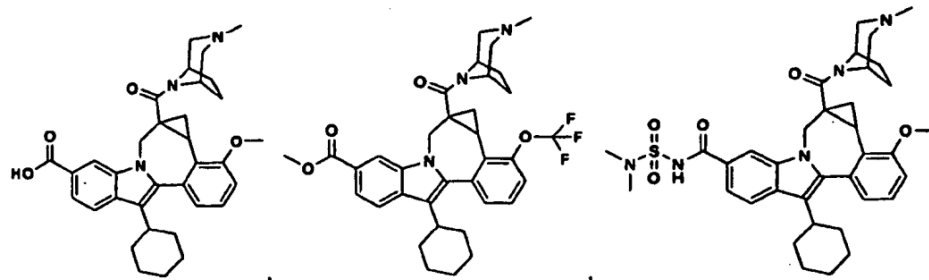
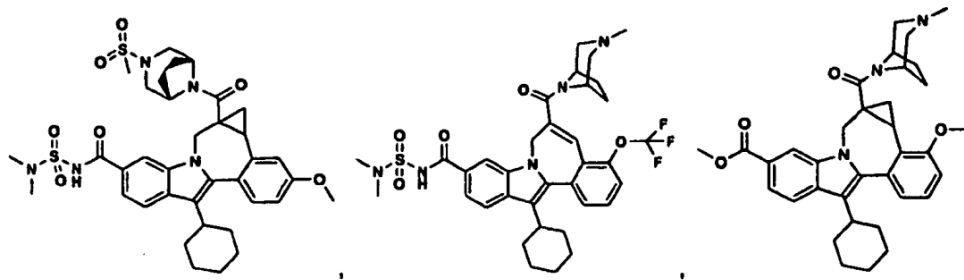
10. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

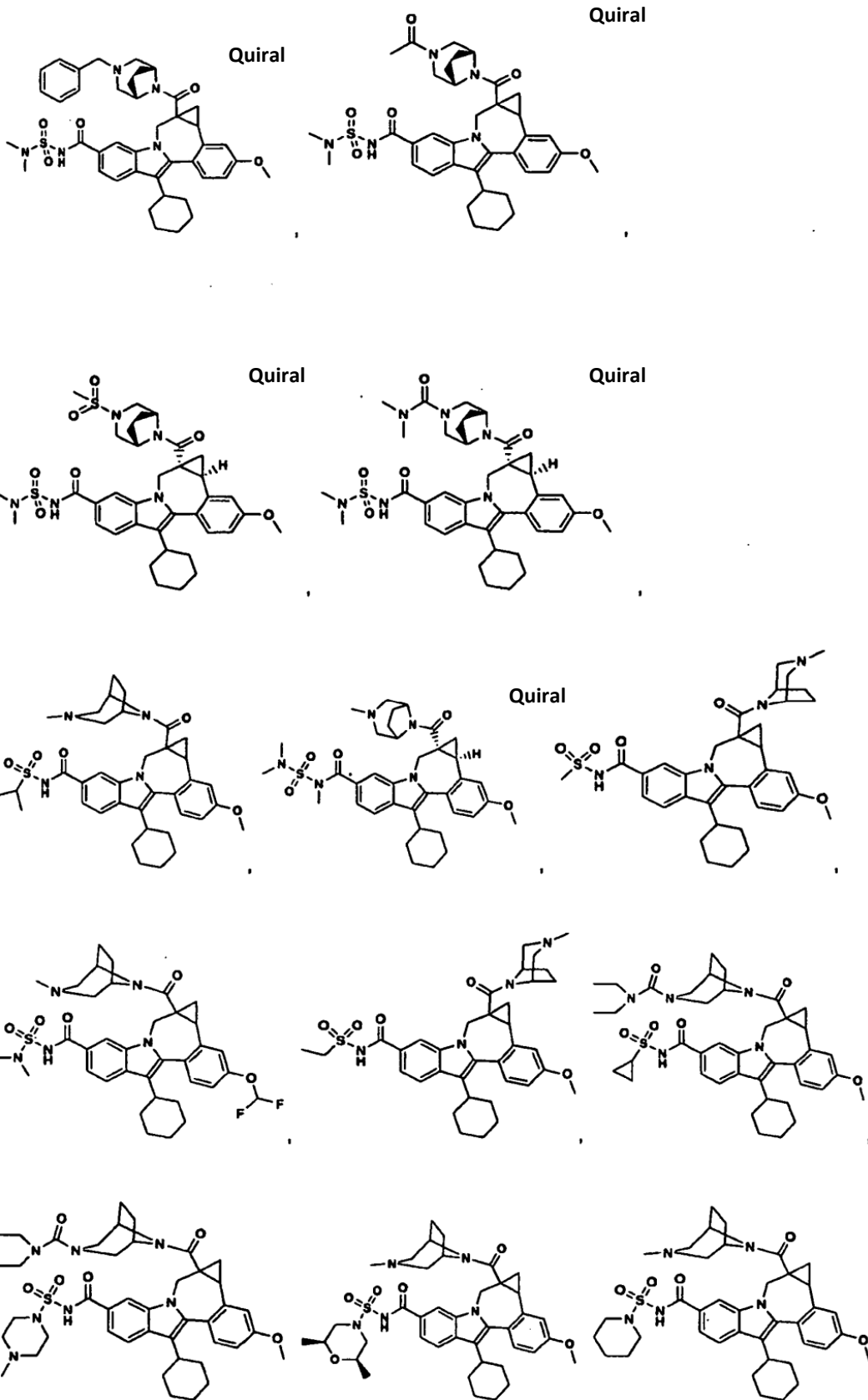


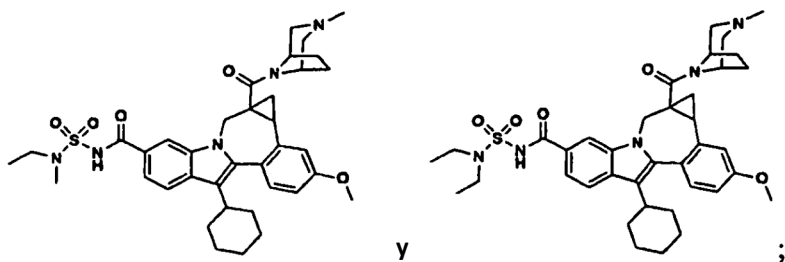






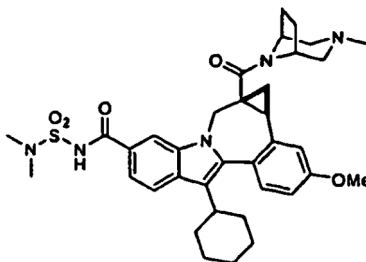






o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

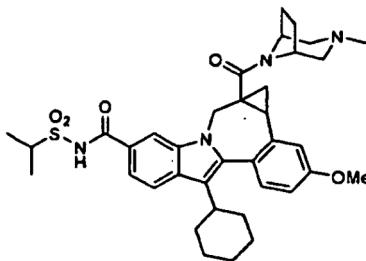
11. El compuesto de la reivindicación 1



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que la sal es clorhidrato.

13. El compuesto de la reivindicación 1

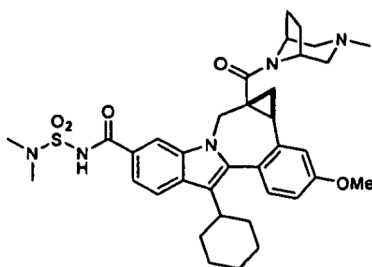


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 14. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

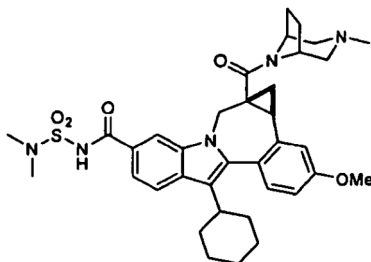
15. La composición de la reivindicación 14 que comprende además al menos un compuesto adicional que tiene efectos terapéuticos para el VHC, en la que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa del VHC, inhibidores de serina proteasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.

16. La composición de la reivindicación 14, en la que el compuesto de la reivindicación 1 es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. La composición de la reivindicación 15, en la que el compuesto de la reivindicación 1 es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un procedimiento para tratar infección por hepatitis C.

10 19. El compuesto de la reivindicación 18 que comprende además el uso de al menos un compuesto adicional que tiene efectos terapéuticos para el VHC, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa del VHC, inhibidores de serina proteasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.