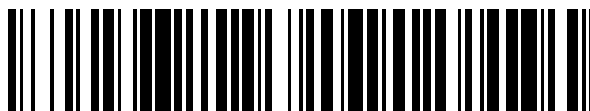


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 121**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08743823 .0**  
96 Fecha de presentación: **13.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2121697**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.**

30 Prioridad:  
**14.03.2007 US 894884 P**  
**21.11.2007 US 989470 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.12.2011**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**  
**ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.**  
**BOX 4000**  
**PRINCETON, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**BENDER, John A.;**  
**GENTLES, Robert G.;**  
**HAN, Ying;**  
**TU, Yong;**  
**YANG, Zhong;**  
**YEUNG, Kap-Sun y**  
**GRANT-YOUNG, Katharine A.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 121 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos para el tratamiento de la hepatitis C

**Antecedentes de la invención**

5 El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno importante de seres humanos que se calcula que infecta a 170 millones de personas en todo el mundo- aproximadamente cinco veces el número infectado por el virus de tipo 1 de la inmunodeficiencia humana. 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).

10 El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparativa de la secuencia de aminoácidos deducida y en la amplia similitud en la región 5' no traducida, el VHC se ha clasificado como un género individual de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante la traducción de una sola fase de lectura abierta, no interrumpida.

15 A lo largo del genoma del VHC, se encuentra una considerable heterogeneidad dentro de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos codificados. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución en todo el mundo y el significado clínico de la heterogeneidad genética del VHC continúa sin esclarecerse a pesar de numerosos estudios realizados sobre el posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y terapia.

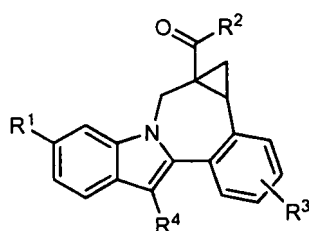
20 El genoma de ARN monocatenario del VHC tiene aproximadamente una longitud de 9500 nucleótidos y tiene una sola fase de lectura abierta (ORF, del inglés Open Reading Frame) que codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en sitios múltiples mediante proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, dos proteasas virales efectúan la generación de proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) maduras. Se cree que la primera de ellas es una metaloproteasa y escinde en la unión NS2-NS3; la otra es una serina proteasa incluida en la región N-terminal de NS3 (denominada también NS3 proteasa) y media todas las escisiones posteriores aguas debajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A como en trans, para los restantes sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar funciones múltiples, actuando como un cofactor para la NS3 proteasa y posiblemente ayudando a localizar en la membrana la NS3 y otros componentes de replicasa virales. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades nucleósido trifosfatasas y ARN helicasa. La NS5B (denominada también polimerasa del VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC. La proteína NS5B del VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. y col., Journal of Virology 2002, 3482-3492; and Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242).

35 Los documentos WO 2006/020082 y WO 2006/046030 describen derivados indol tetracíclicos que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C y que son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de infecciones por hepatitis C.

40 Actualmente, la terapia más eficaz contra el VHC emplea una combinación de alfa-interferón y ribavirina, lo que conduce a una eficacia prolongada en el 40% de los pacientes (Poynard, T. y col. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Recientes resultados clínicos demuestran que el alfa-interferón pegilado es superior al alfa-interferón no modificado como monoterapia (Zeuzem, S. y col. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de alfa-interferón pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no tiene reducción prolongada en la carga viral. Por tanto existe una necesidad clara e importante para desarrollar productos terapéuticos eficaces para el 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

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

$R^2$  es una diamina bicíclica [4.4.0], [4.3.0] o [3.3.0] en la que dos átomos de carbono del sistema de anillo se han reemplazado con nitrógenos y la diamina bicíclica está unida al carbonilo a través de un nitrógeno y está sustituida con 0-2 sustituyentes  $R^8$ ;

$R^3$  es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;

$R^4$  es cicloalquilo;

$R^5$  es hidrógeno o alquilo;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, alquil $SO_2$ , cicloalquil $SO_2$ , haloalquil $SO_2$ ,  $(R^9)(R^{10})NSO_2$  o  $(R^{11})SO_2$ ;

$R^7$  es hidrógeno o alquilo;

$R^8$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, (cicloalquil)carbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo,  $(R^{12})$ carbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo;

$R^9$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{10}$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{11}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino; y

$R^{12}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

$R^2$  es una diamina bicíclica [4.4.0], [4.3.0] o [3.3.0] en la que dos átomos de carbono del sistema de anillo se han reemplazado con nitrógenos y la diamina bicíclica está unida al carbonilo a través de un nitrógeno y está sustituida con 0-2 sustituyentes  $R^8$ ;

$R^3$  es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;

$R^4$  es cicloalquilo;

$R^5$  es hidrógeno o alquilo;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, alquil $O_2$ , cicloalquil $SO_2$ , haloalquil $SO_2$ ,  $(R^9)(R^{10})NSO_2$  o  $(R^{11})SO_2$ ;

$R^7$  es hidrógeno o alquilo;

$R^8$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, (cicloalquil)carbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo,  $(R^{12})$ carbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo;

$R^9$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{10}$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{11}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino; y

$R^{12}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1$  es  $CONR^6R^7$ ;  $R^6$  es alquil $SO_2$ , cicloalquil $SO_2$ , haloalquil $SO_2$ ,  $(R^9)(R^{10})NSO_2$  o  $(R^{11})SO_2$ ; y  $R^7$  es hidrógeno.

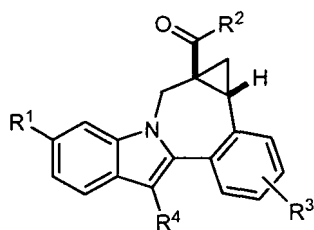
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

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

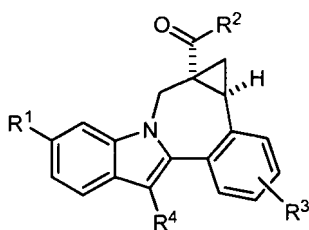
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es ciclohexilo.

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

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



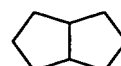
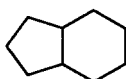
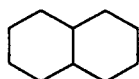
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



10 Cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de una variable.

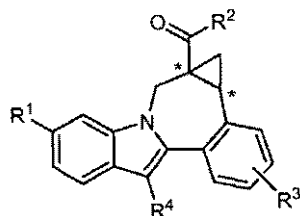
A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquil" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada compuestos de 1 a 6 carbonos. "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo," "alcoxi" y otros términos con un resto de alquilo sustituido incluyen isómeros de cadena lineal o ramificada compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de alquilo monohalo sustituido a alquilo perhalo sustituido. "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los términos entre paréntesis y entre múltiples paréntesis pretenden esclarecer relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término, tal como ((R)alquil) se refiere a un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

Una dianina bicíclica [4.4.0], [4.3.0] o [3.3.0] tiene uno de los sistemas de anillo mostrados, en los que dos átomos de carbono del sistema de anillo se han reemplazado con nitrógenos.



25 La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Son sales farmacéuticamente aceptables aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos así como a su función como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden fabricarse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas salinas aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas salinas catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véase, por ejemplo, los compuestos posteriores). La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden fabricarse usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Pueden separarse mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos conocidos comúnmente en la técnica. El uso de cuñas o rayas en las ilustraciones de estructuras moleculares en los esquemas y tablas siguientes pretende indicar únicamente la estereoquímica relativa y no deben interpretarse como que implican asignamientos estereoquímicos absolutos.



10

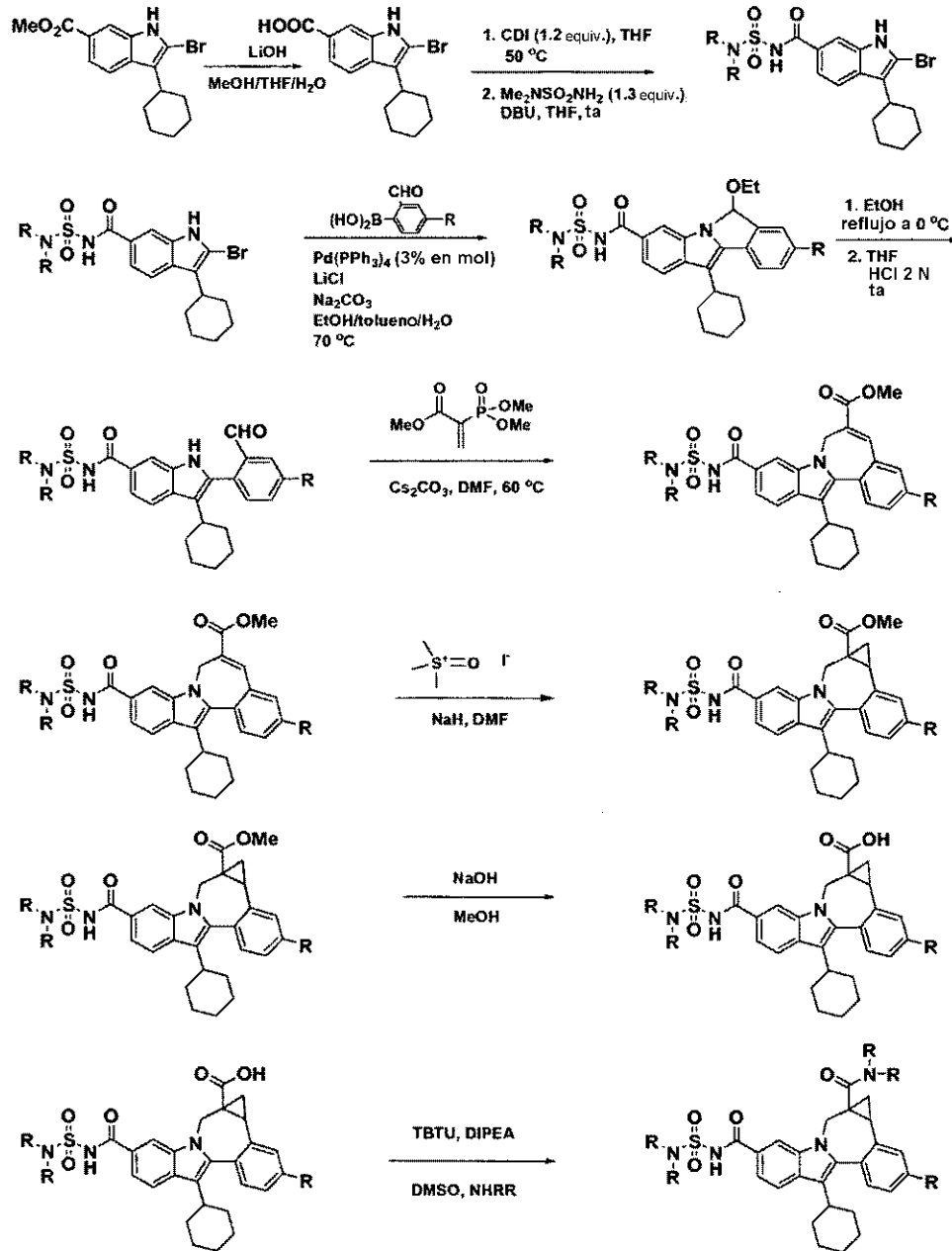
### Procedimientos Sintéticos

Los compuestos pueden fabricarse por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los que se describen posteriormente. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermedios pueden fabricarse por procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R" numerados) que se usan para describir la síntesis de los compuestos pretenden únicamente ilustrar como fabricar, y no deben confundirse con variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas en los esquemas siguen de forma general las convenciones usadas en la técnica.

Puede hidrolizarse 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo para dar ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (véase Esquema 1). Este compuesto puede condensarse con una diversidad de sulfonil ureas, usando por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol junto con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en THF anhidro. Las acil sulfamidas resultantes pueden someterse a reacciones de acoplamiento conocidas con una diversidad de ésteres o ácidos 2-formil borónicos, usando por ejemplo, condiciones de acoplamiento de Suzuki, para proporcionar intermedios hemiaminales cíclicos del tipo representado. Estos compuestos pueden convertirse en derivados de indolobenzazepinas por tratamiento con 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo bajo la influencia de carbonato de cesio en DMF por reacciones consecutivas de Michael y Homer Emmons.

Pueden generarse derivados de éster ciclopropílico condensado por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo tratamiento de los ésteres de indolobenzazepina con yoduro de trimetil sulfoxonio en condiciones fuertemente básicas en DMSO. El resto de éster alifático residual en los ciclopropanos condensados resultantes puede hidrolizarse y los ácidos del producto pueden condensarse con una diversidad de diaminas condensadas con alquilo. Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO pueden producir diaminocarboxamidas condensadas con alquilo.

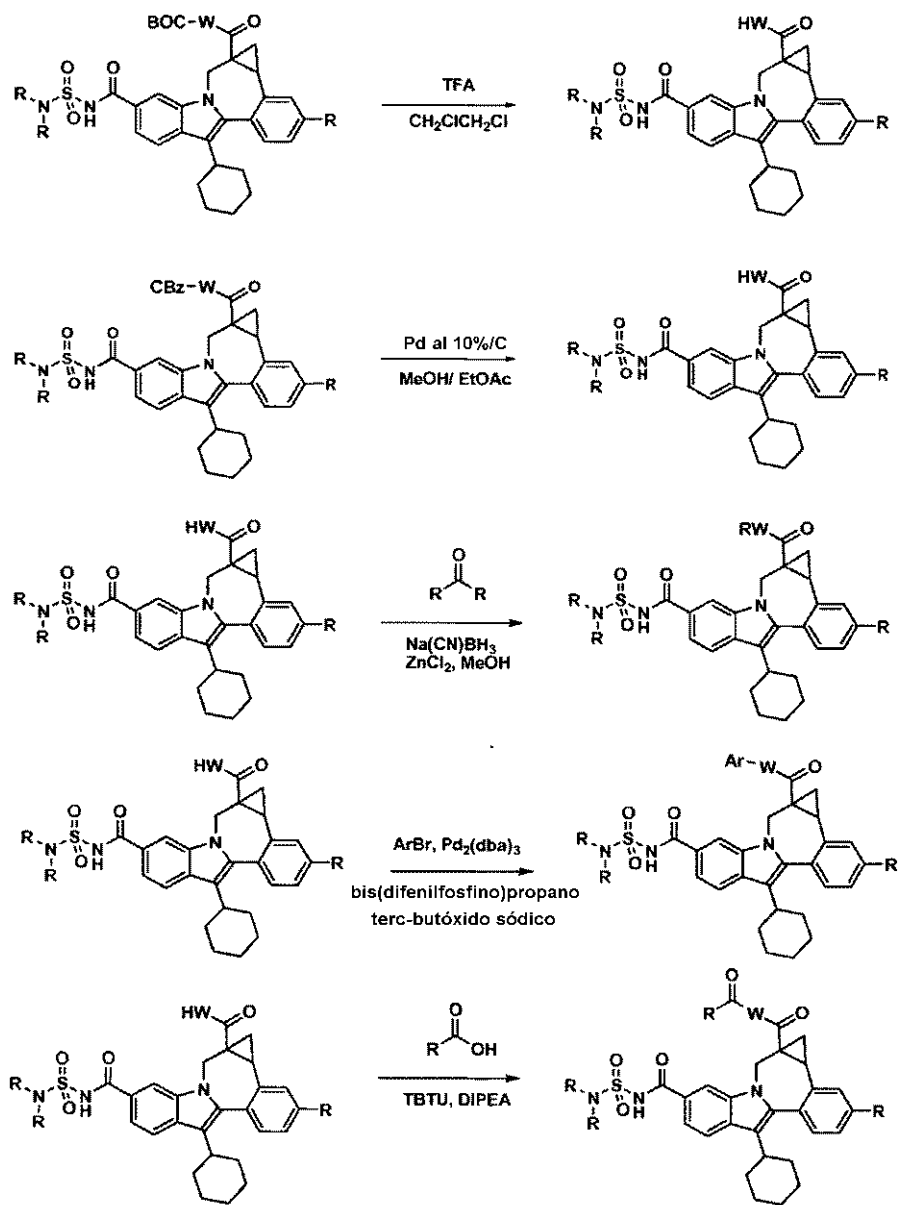
Esquema 1.



También pueden acoplarse diaminas N-protégidas con los ácidos de indolobenzazepina intermedios y las diamino carboxamidas resultantes pueden desprotegerse usando procedimientos conocidos en la técnica y derivatizarse usando una diversidad de protocolos sintéticos, algunos ejemplos de los mismos se muestran a continuación (Véase Esquema 2).

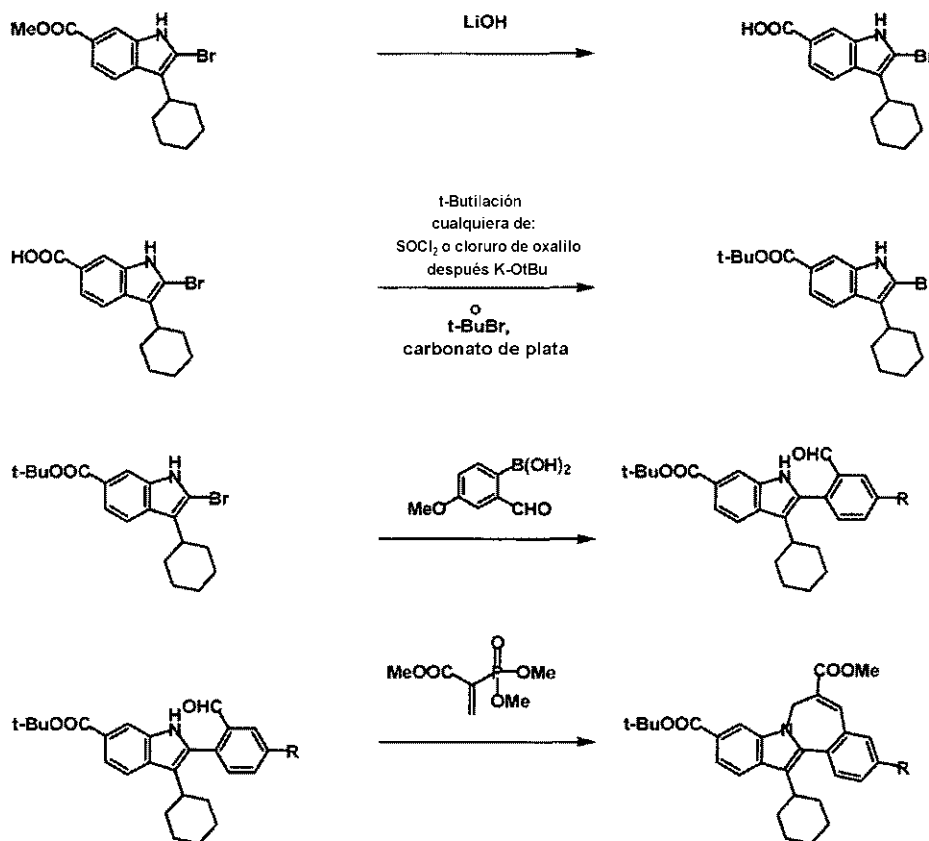
5

Esquema 2.



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

Esquema 3.

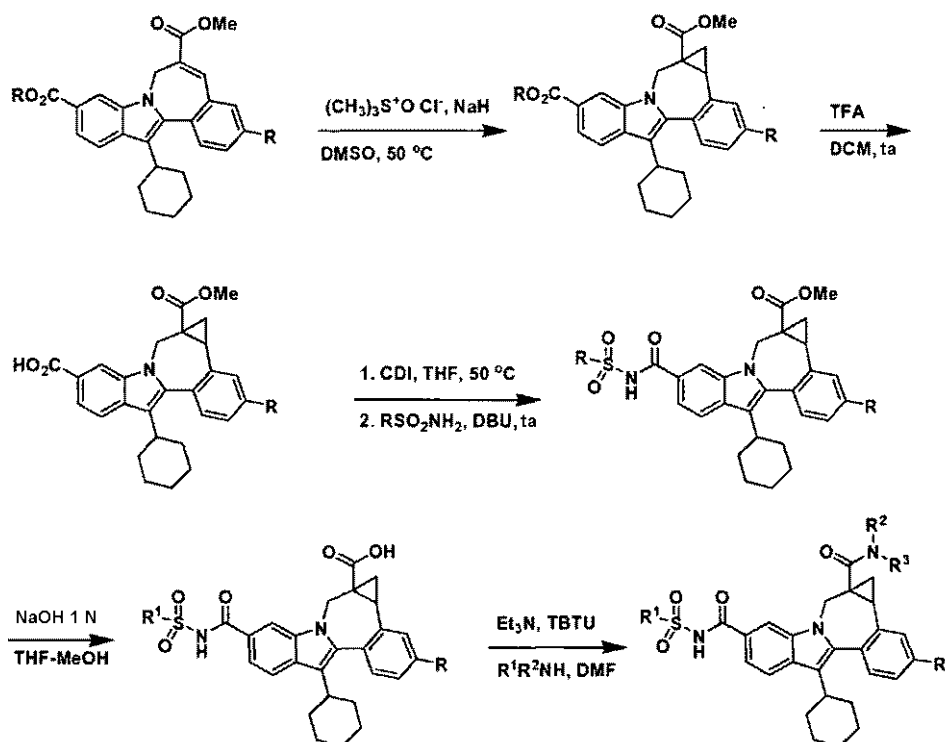


Esta metodología implica hidrólisis catalizada por base del éster metílico de indol que se muestra, seguido de su reacción con cualquiera de cloruro de tionilo o butóxido potásico terciario, o alquilación con carbonato de plata y bromuros de butilo terciarios. El compuesto resultante puede transformarse usando procedimientos químicos análogos a los que se han indicado anteriormente para proporcionar las éster indolobenzazepinas mixtas mostradas anteriormente.

Estos intermedios son útiles en un procedimiento alternativo que puede emplearse para la preparación de acilsulfamida y diaminas condensadas con alquil acilsulfonamida, como se muestra en el Esquema 4. La ciclopropanación de un éster t-butílico de indolobenzazepina intermedia y escisión posterior del grupo éster t-butílico puede generar el ácido que puede acoplarse con una diversidad de sulfonamidas y sulfonilureas. La hidrólisis posterior proporciona el ácido alifático relacionado, que puede acoplarse con una diversidad de diaminas condensadas con alquilo. Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO pueden producir las diamino carboxamidas condensadas con alquilo.



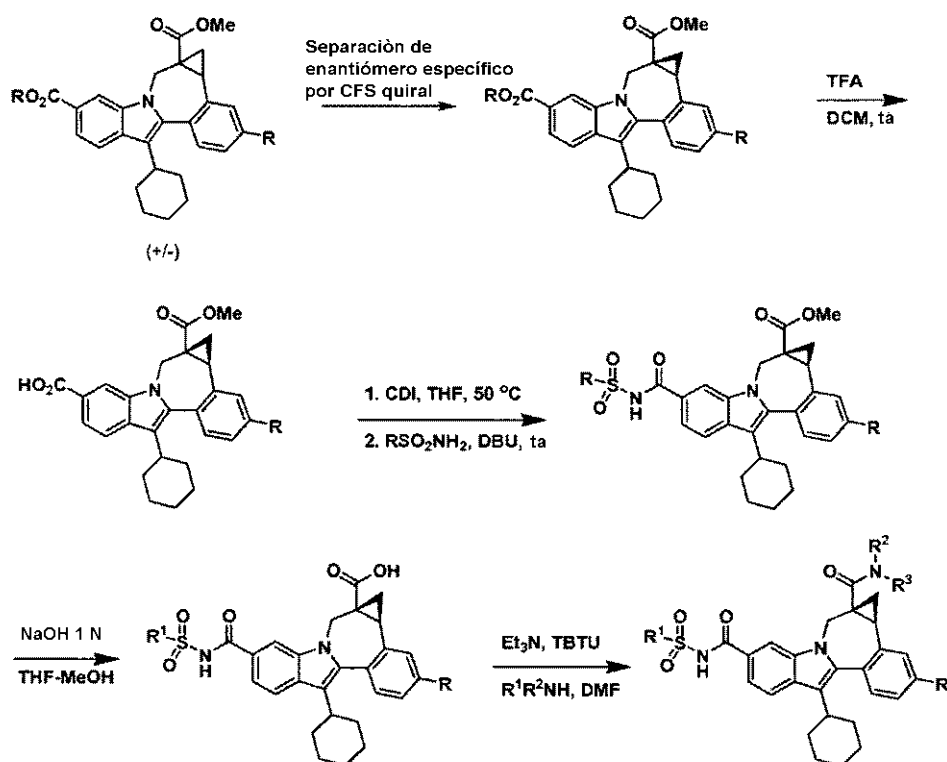
Esquema 4



Algunos ejemplos existen en forma de mezclas estereoisoméricas. La invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos. Los procedimientos para fraccionar mezclas estereoisoméricas se conocen bien en la técnica e incluyen, pero sin limitación; cromatografía preparativa quiral de fluidos supercríticos (CFS) y cromatografía líquida quiral de alto rendimiento (HPLC). Un ejemplo que usa este enfoque se muestra en el esquema 5.

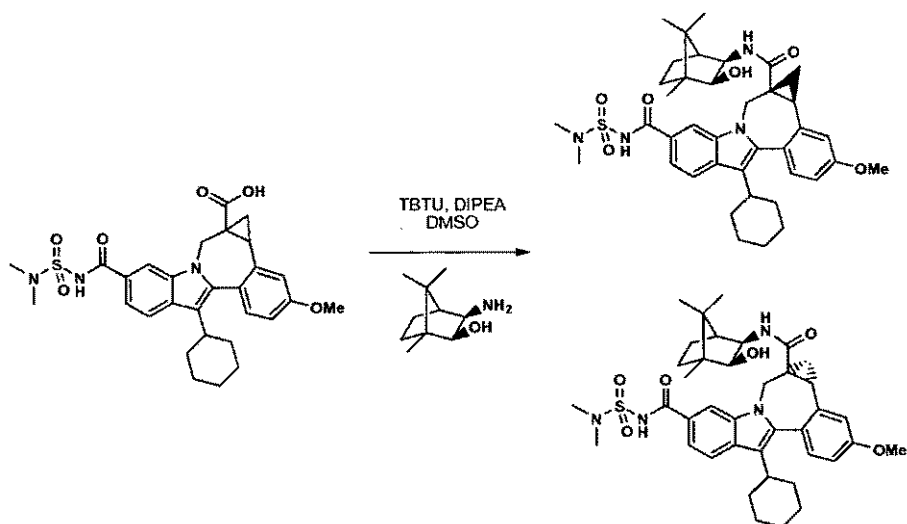
5

Esquema 5.



Un procedimiento adicional para conseguir dichas preparaciones implica la preparación de mezclas de diastereómeros que pueden separarse usando una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de este enfoque se muestra a continuación (Esquema 6).

Esquema 6



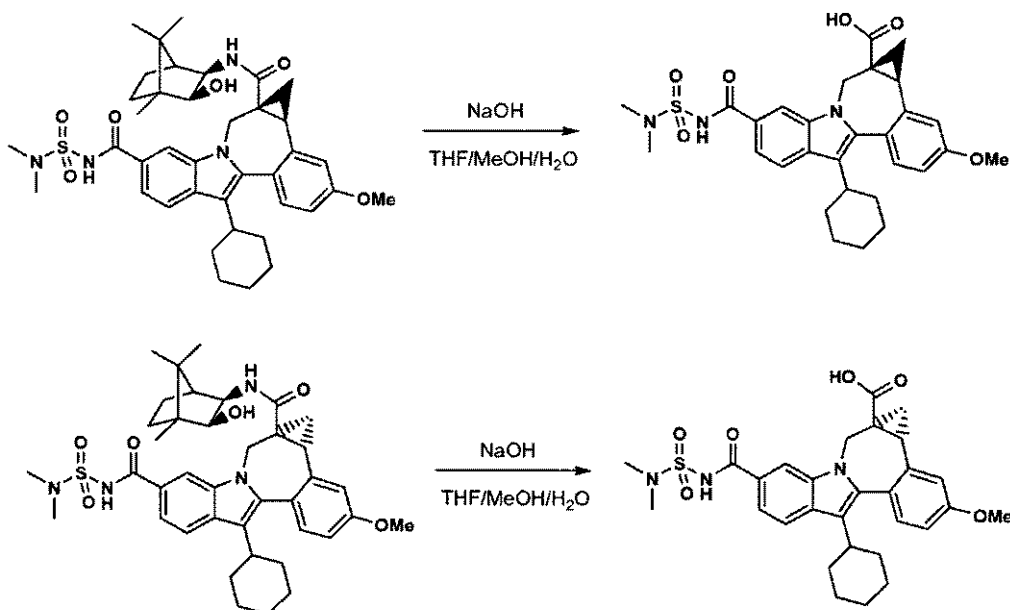
5

Diastereómeros separados por HPLC quiral de fase inversa

Algunas diamidas diastereoméricas pueden separarse usando HPLC de fase inversa. Después de hidrólisis, los ácidos ópticamente activos resultantes pueden acoplarse con derivados de diamina condensados (Esquema 6). Por ejemplo, pueden usarse tetrafluorborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N',N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil

amina en DMSO para dar las carboxamidas condensadas con alquilo. También pueden usarse otros procedimientos de acoplamiento ácido amina para dar carboxamidas ópticamente activas.

Esquema 6.



### Procedimientos biológicos

- 5 Los compuestos muestran actividad contra la NS5B del VHC según se determina en los siguientes ensayos de RdRp del VHC.

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

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

25 La proteína se purificó usando dos etapas de cromatografía secuencial: Heparina sepharose CL-6B y poliU sepharose 4B (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxiribonucleasa I, MgCl<sub>2</sub> ni inhibidor de proteasa y la concentración de NaCl del tampón se ajustó de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima era >90% basándose en un análisis SDS-PAGE. La enzima se dividió en partes alícuotas y se conservó a -80 °C.

30 *Ensayo enzimático convencional de RdRp de NS5B del VHC.* Los ensayos de RdRp de genotipo 1b se realizaron en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Corning 3600). El tampón de ensayo estaba compuesto de HEPES 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, DTT 1mM, inhibidor de RNAasa 1,6 (Promega N2515), BSA 0,01 mg/ml (Sigma B6917) y glicerol al 2 %. Todos los compuestos se diluyeron serie (3 veces) en DMSO y se volvieron a diluir en agua de forma que la concentración final de DMSO en el ensayo fue 2%. Se usó la enzima RdRp del VHC de genotipo 1b a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde de poliA a 6 nM y un cebador oligo-dT 12 biotinilado a una concentración final de 180 nM. El molde se obtuvo en el mercado (Amersham 27-4110).

35 El cebador biotinilado se preparó por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 µCi (UTP total 0,29 µM). Las reacciones

se iniciaron mediante la adición de la enzima, se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y se detuvieron mediante la adición de 25 µl de EDTA 50 mM que contenía perlas SPA (4 µg/µl, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en un contador Packard Top Count NXT después de una incubación de > 1 hora a temperatura ambiente.

5 *Ensayo enzimático modificado de RdRp de NS5B del VHC.* Se realizó un ensayo enzimático modificado fundamentalmente como se describe en el ensayo enzimático convencional excepto por lo siguiente: El cebador oligo-dT 12 biotilado se capturó previamente sobre perlas SPA revestidas de estreptavidina mezclando el cebador y las perlas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. El cebador sin unir se eliminó después de una centrifugación. Las perlas unidas al cebador se resuspendieron en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5 y se usaron en el ensayo a las concentraciones finales de cebador 20 nM y perlas 0,67 µg/µl. Orden de la adición en el ensayo: la enzima (1,75 nM) se añadió al compuesto diluido seguido de la adición de una mezcla de molde (0,36 nM) 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µM) y las perlas unidas al cebador, para iniciar la reacción; las concentraciones indicadas son las finales. Se dejó que las reacciones se desarrollasen durante 4 horas a 30 °C.

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

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

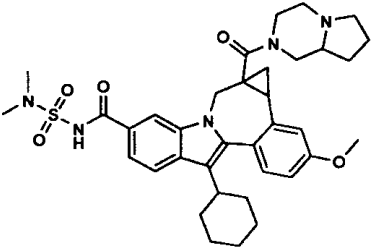
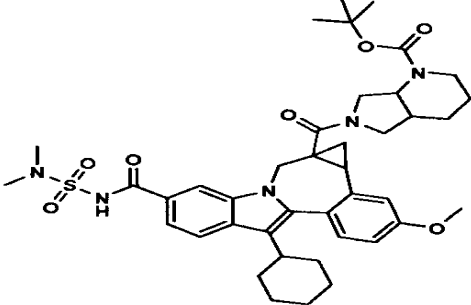
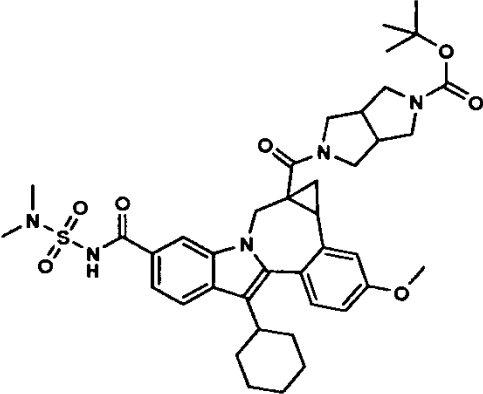
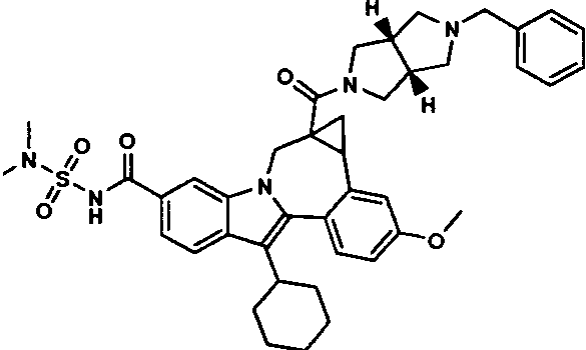
20 Para preparar las placas, células de replicación del VHC, con o sin un gen indicador de luciferasa de Renilla, se tripsinizaron y se sembraron en una placa de 96 pocillos, añadiéndose los compuestos de ensayo valorados en columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto control (inhibidor control del VHC) y la fila inferior contenía células solamente con DMSO. Después las placas se colocaron en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37 °C.

25 *Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación del Ensayo FRET), en diversos momentos la placa se retiró y se añadió una disolución de azul Alamar (Trek Diagnostics, n° 00-100) para medir la toxicidad celular. Después de realizar una lectura en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y después se usaron para el ensayo FRET mediante la adición de 30 µl del reactivo de ensayo del péptido FRET descrito anteriormente (Preparación del Ensayo FRET) por pocillo. Después la placa se colocó en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a 340 de excitación/490 de emisión, al modo automático durante 20 ciclos y a la lectura de las placas en modo cinético. Típicamente, la señal frente al fondo, usando un análisis de criterio valoración después de las lecturas, fue de al menos tres veces. Como alternativa, después de la lectura del azul Alamar, las placas se aclararon con PBS y después se usaron para el ensayo luciferasa usando el Sistema de ensayo de Luciferasa Dual-Glo de Promega o el ensayo de Sustrato Celular EnduRen Live de Promega.

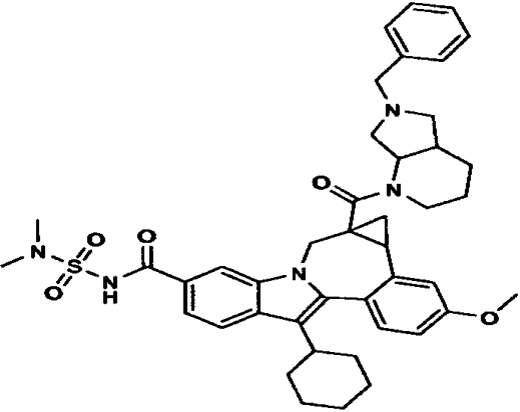
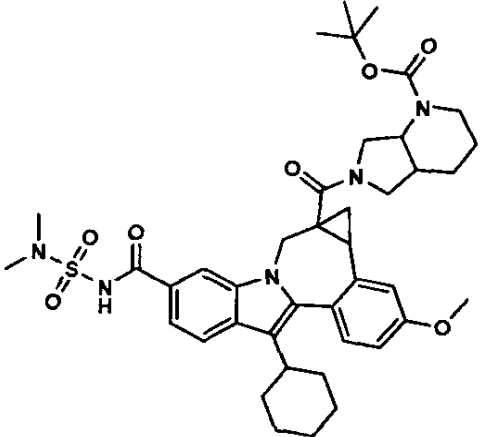
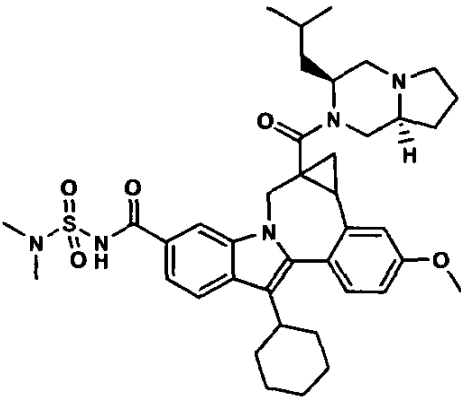
30 El análisis del compuesto se determinó cuantificando la inhibición relativa del replicón del VHC y los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, se ajustó la media de las señales de fluorescencia de azul Alamar de los pocillos control como 100% no tóxico. Después, las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo del compuesto se dividieron entre la media de la señal de control y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de citotoxicidad. Para calcular los valores de inhibición del replicón del VHC, se obtuvo un valor medio de fondo a partir de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad del inhibidor de control del VHC al final del periodo de ensayo. Estos números fueron similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin estimular. Después, los números del fondo se restaron de la señal media obtenida de los pocillos control y este número se usó como 100% de actividad. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo del compuesto se dividieron entonces entre la media de los valores control después de restar el fondo y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Los valores de  $CE_{50}$  se calcularon como la concentración que provocó una reducción del 50% en actividad FRET o luciferasa. Los dos números generados para la placa del compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y el porcentaje de actividad se usaron para determinar los compuestos de interés para su posterior análisis.

En la Tabla 1 se indican los datos representativos para los compuestos

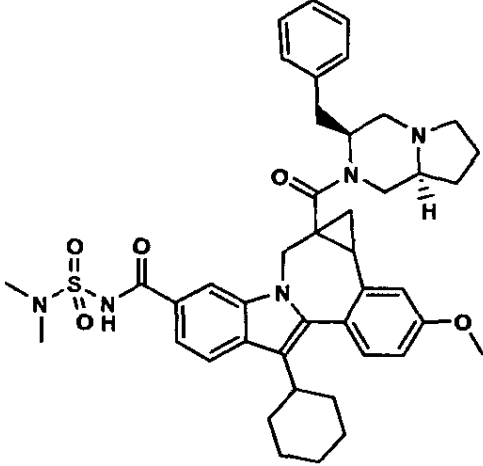
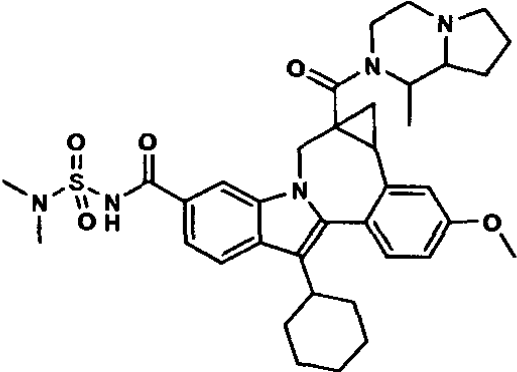
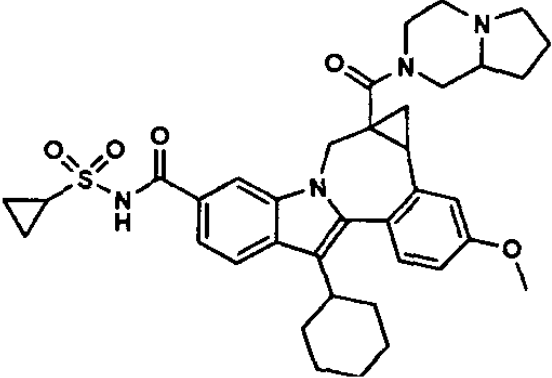
Tabla 1

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

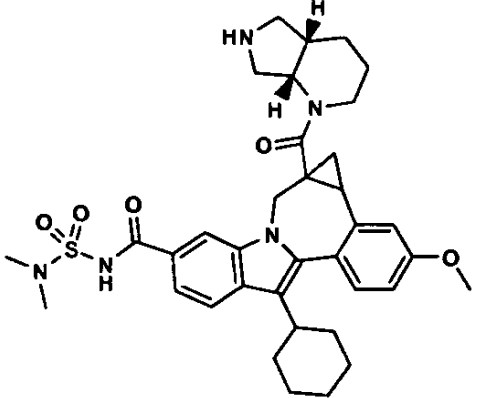
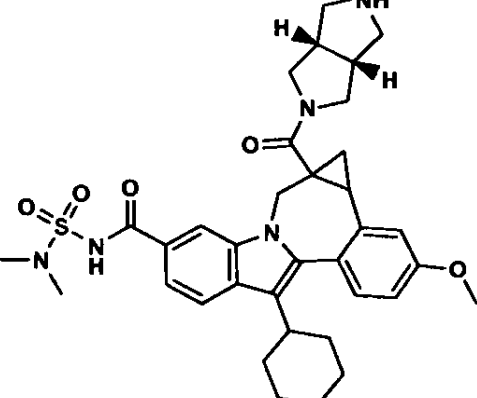
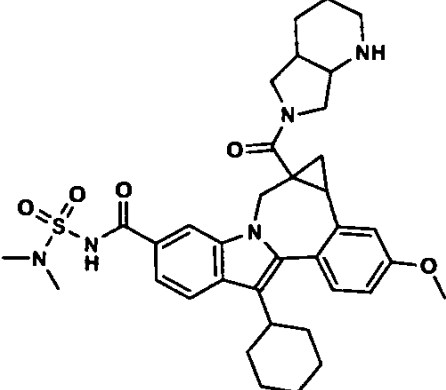
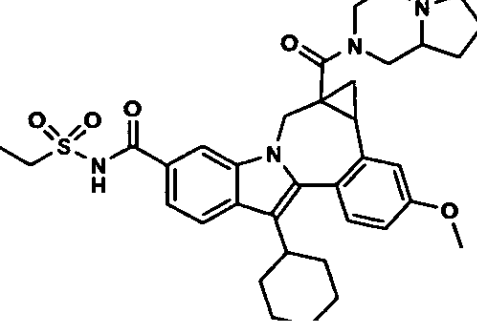
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

(cont.)

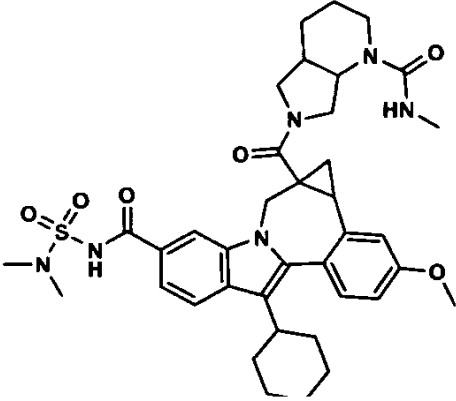
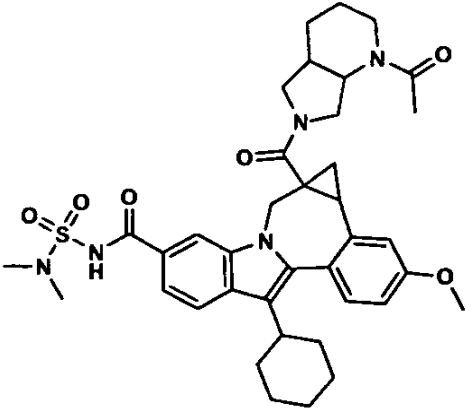
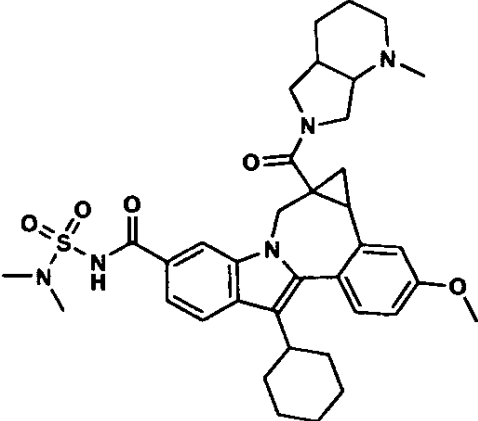
Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

(cont.)

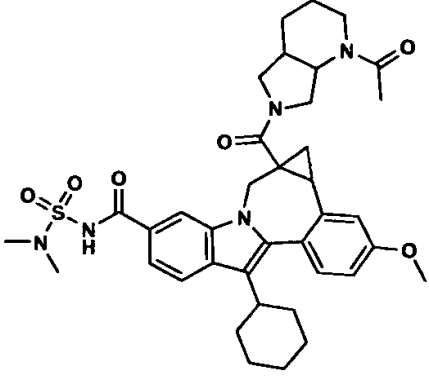
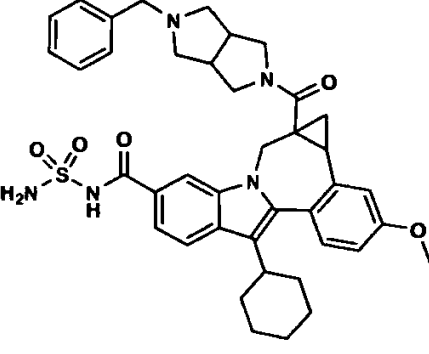
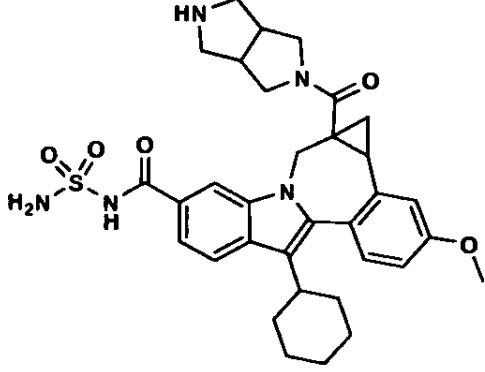
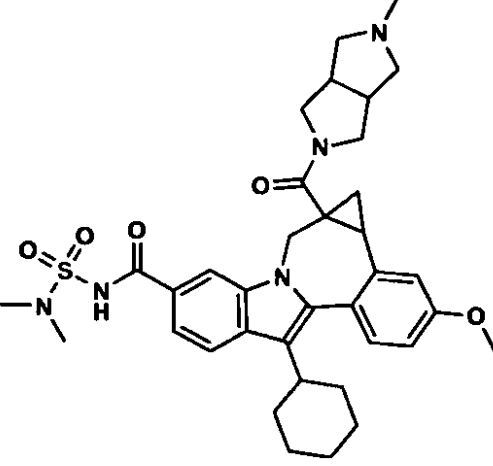
Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B



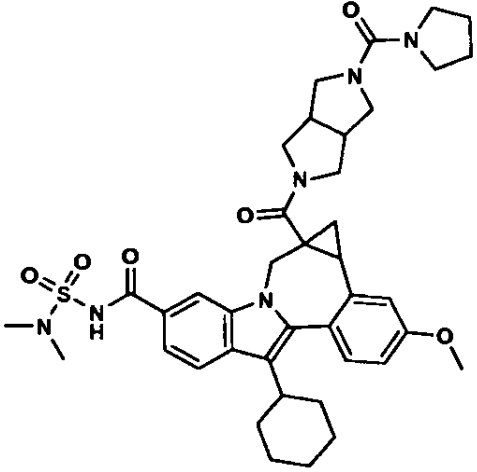
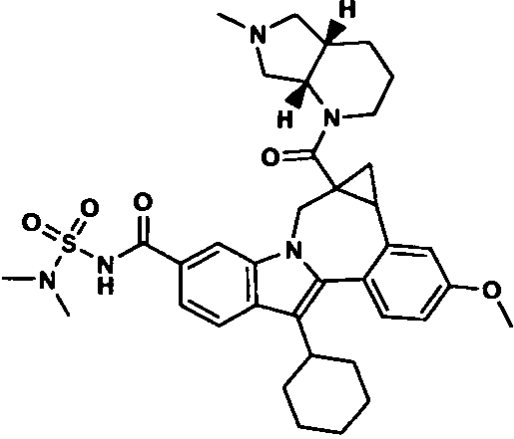
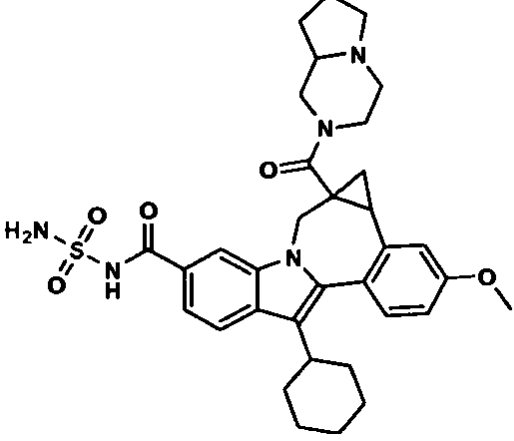
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

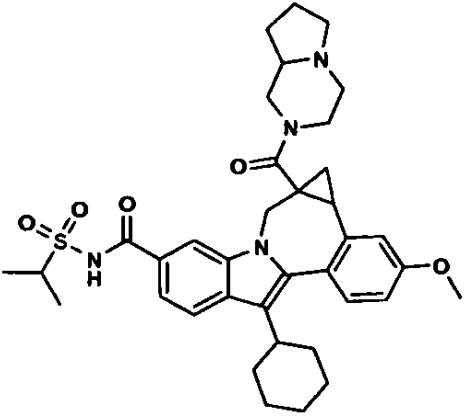
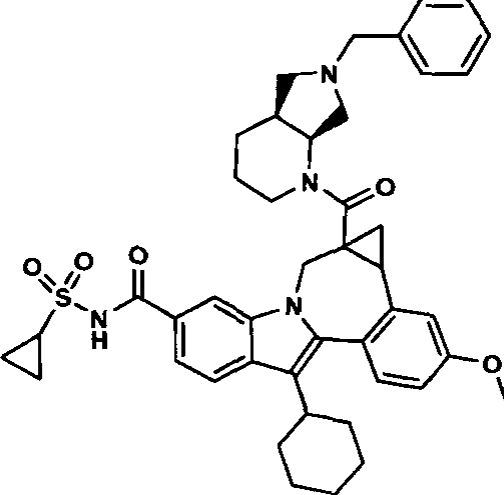
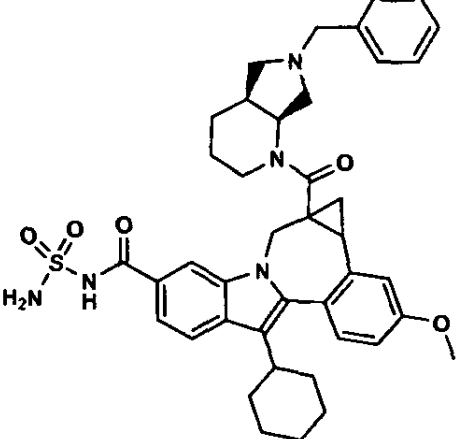
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	A
	B	B
	B	B

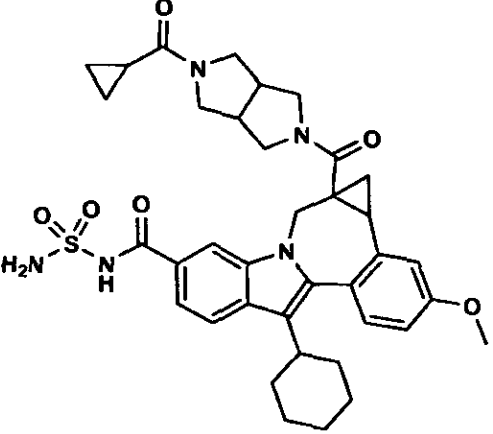
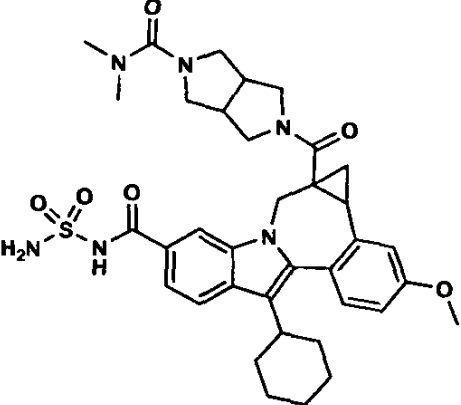
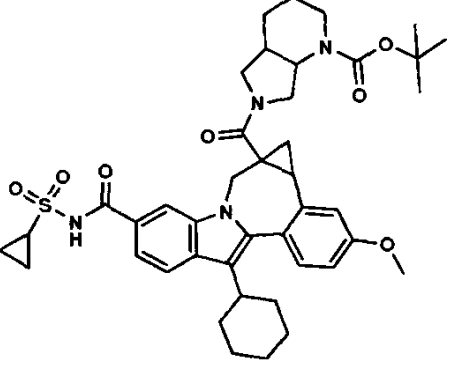
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

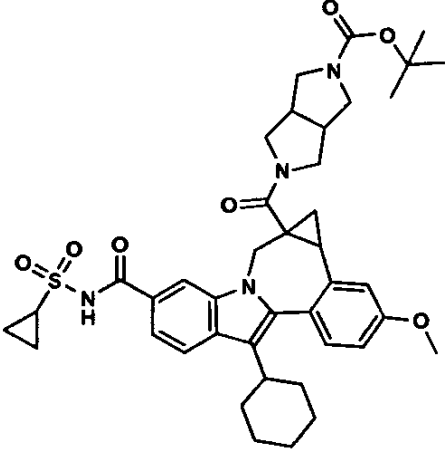
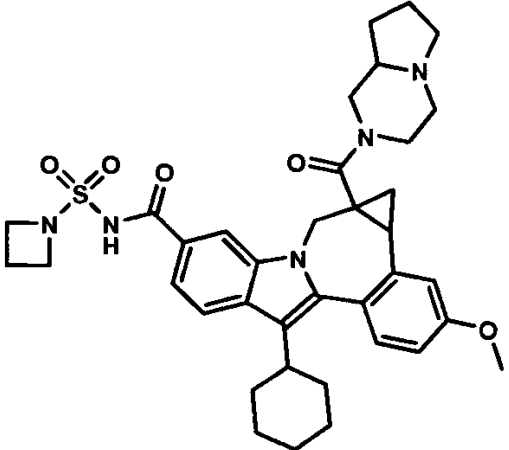
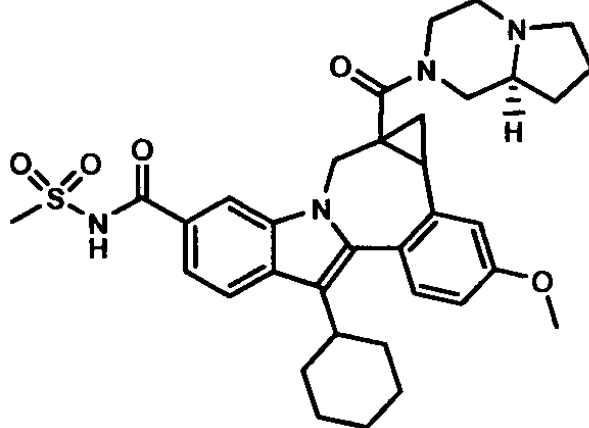
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

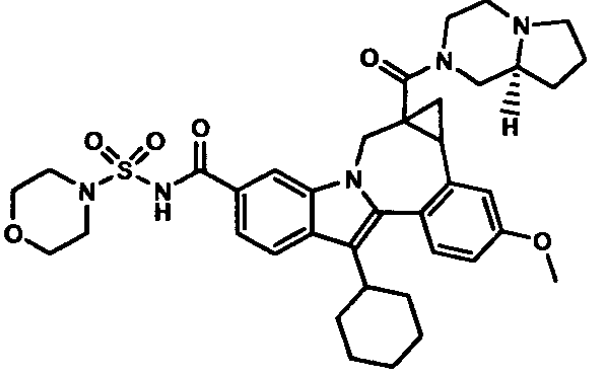
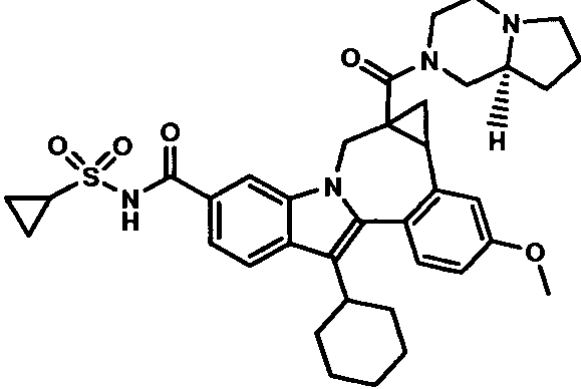
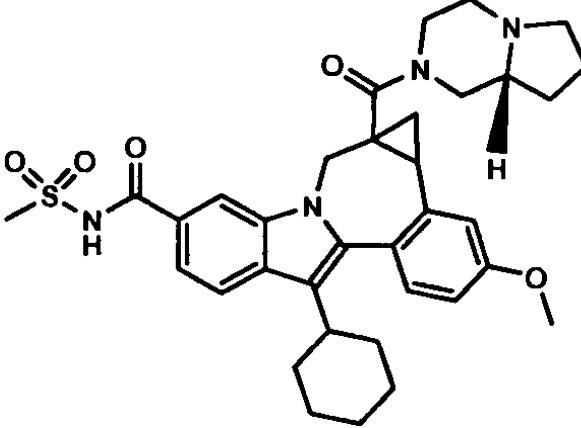
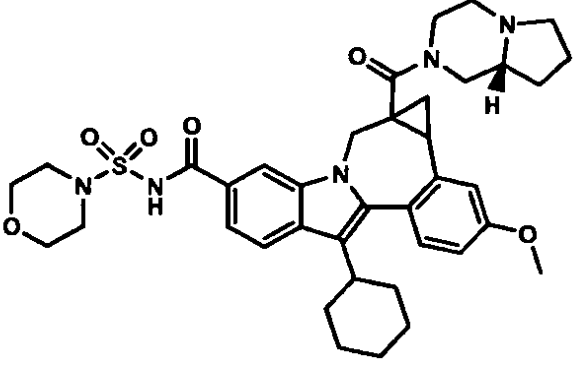
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	
	B	
	B	B

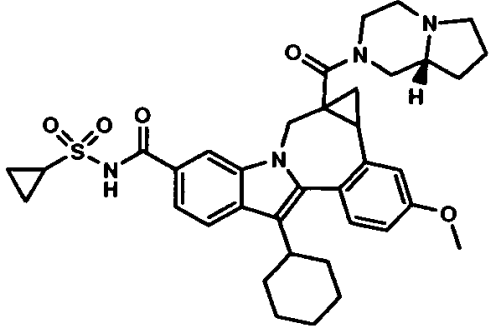
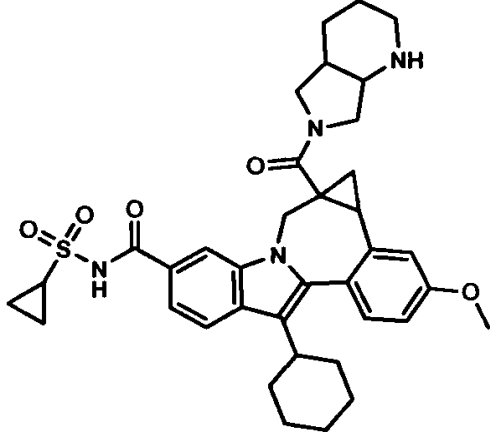
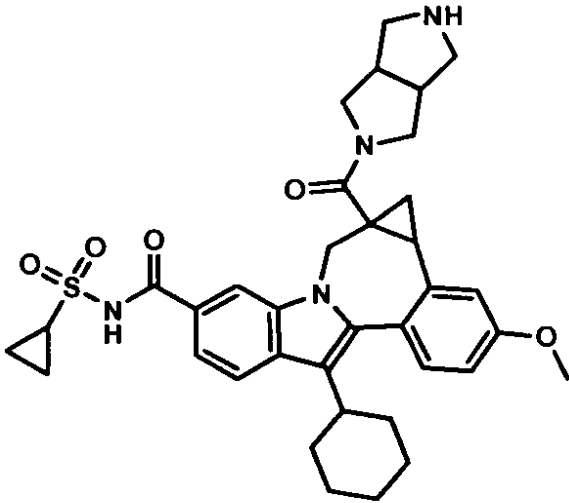
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	
	B	B
	B	B

(cont.)

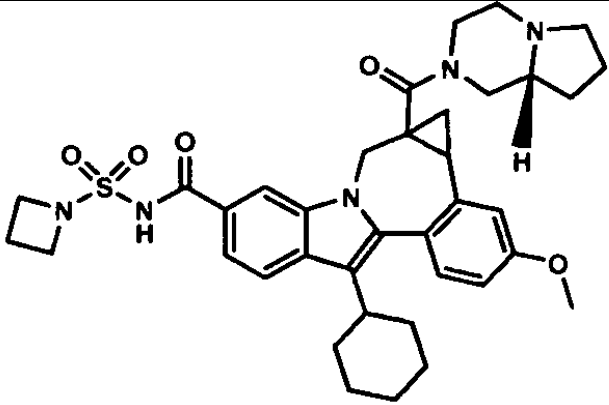
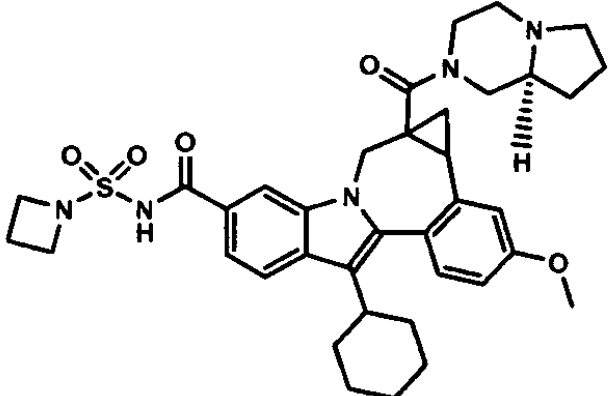
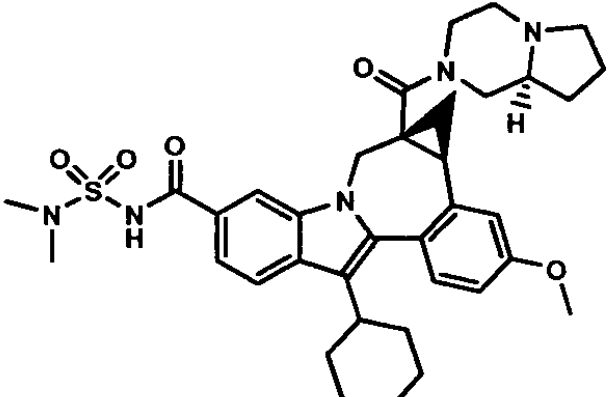
Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

(cont.)

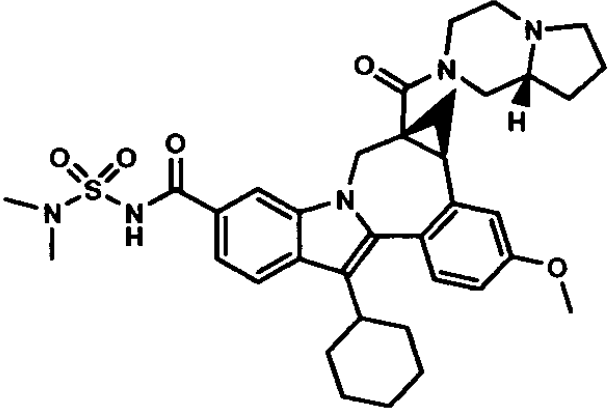
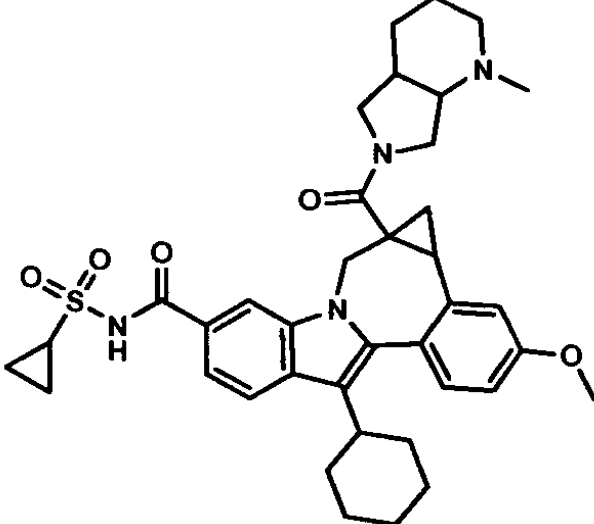
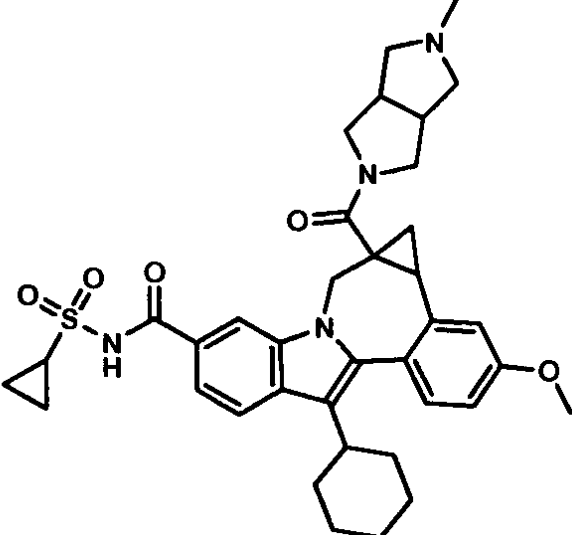
Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	F



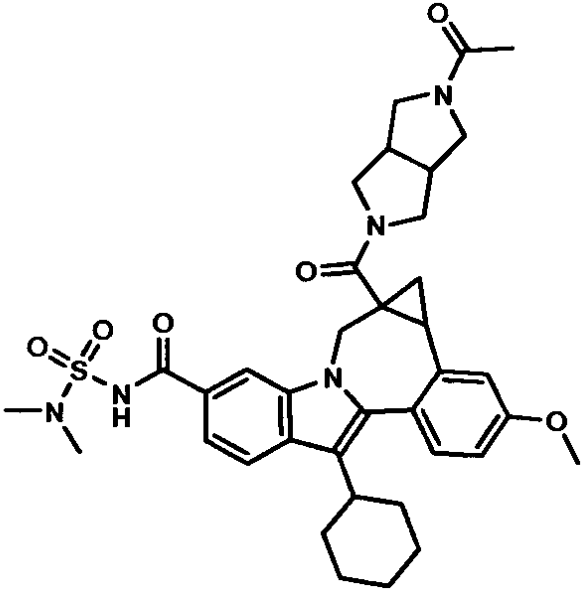
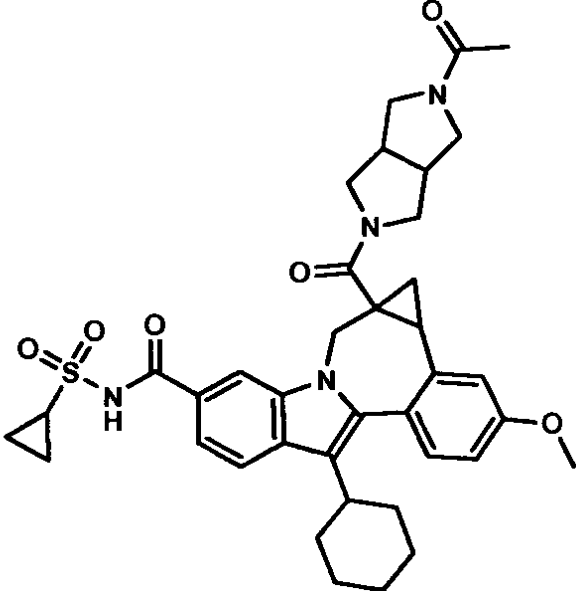
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

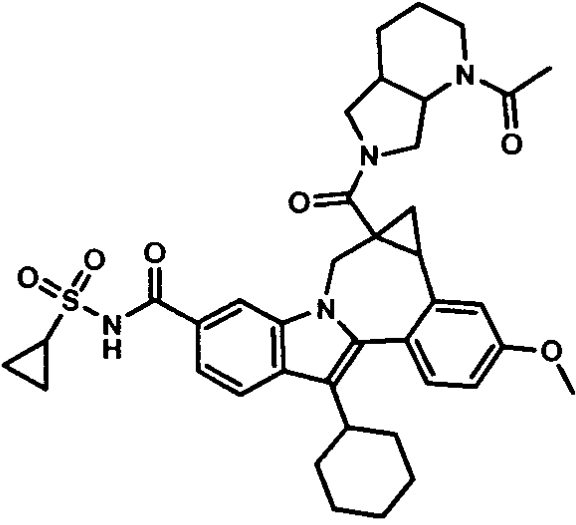
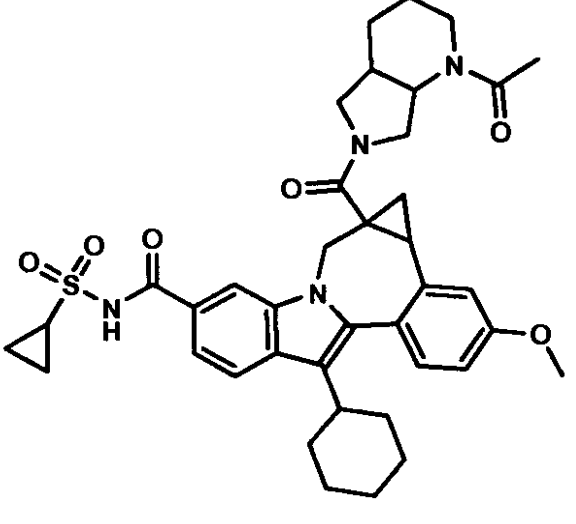
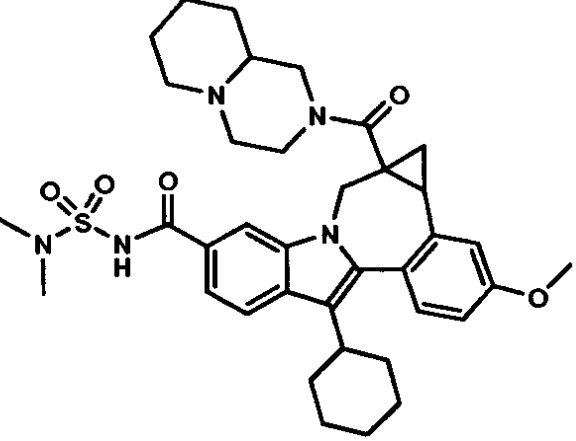
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

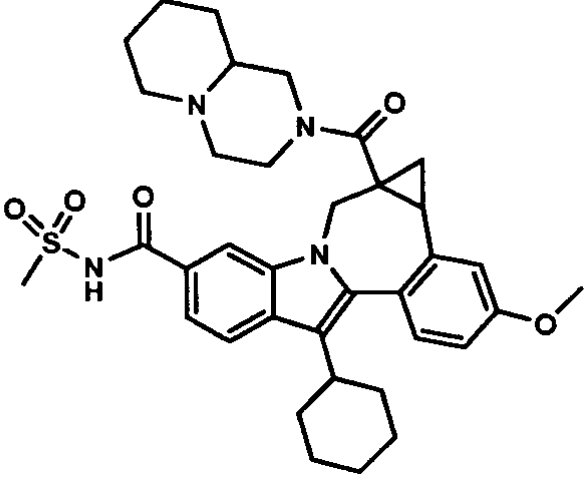
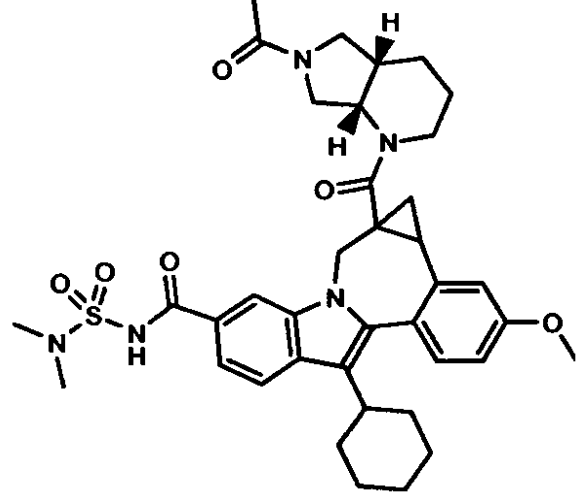
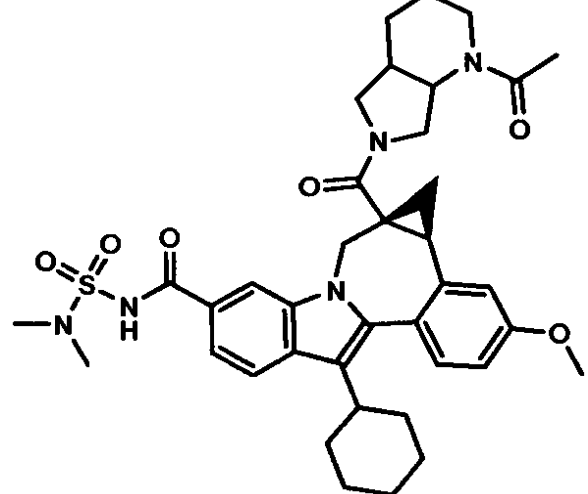
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a piperidine ring fused to a morpholine ring. The piperidine ring is substituted with a cyclohexane ring at the 2-position and a morpholine ring at the 4-position. The morpholine ring is substituted with an acetyl group at the 2-position. The piperidine ring is substituted with a sulfonamide group at the 4-position. The sulfonamide group is further substituted with a methyl group on the nitrogen atom.</p>	B	B
 <p>The structure is similar to the one above, but the sulfonamide group is substituted with a cyclopropyl ring instead of a methyl group.</p>	B	B

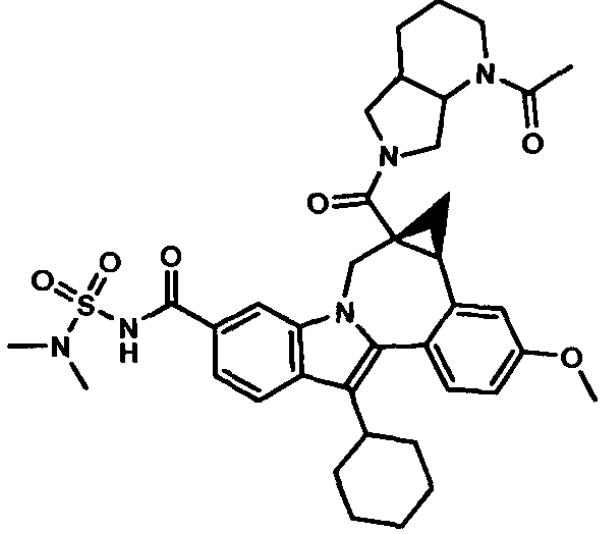
(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B

(cont.)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
<p>A &gt; 0,5 μM; B 0,00458 μM – 0,5 μM; C &lt; 0,02 μM aunque no se determinó ningún valor exacto; D &gt; 0,04 μM aunque no se determinó ningún valor exacto; E &lt; 0,07 μM aunque no se determinó ningún valor exacto; F &gt; 1,0 μM aunque no se determinó ningún valor exacto.</p>		

### **Composiciones Farmacéuticas y Procedimientos de Tratamiento.**

5 Los compuestos muestran actividad contra la NS5B del VHC y pueden ser útiles para el tratamiento del VHC y de la infección por VHC. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una composición que comprende un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

15 Otro aspecto de la presente 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 un tipo de respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidroxigenasa, amantadina y rimantadina.

20 Otro aspecto de la presente invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4 de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

Otro aspecto de la presente invención es una composición que comprende un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

25 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para inhibir la función del replicón del VHC que comprende poner en contacto el replicón del VHC con un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para inhibir la función de la proteína NS5B del VHC que comprende poner en contacto la proteína NS5B del VHC con un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente

aceptable.

5 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento de una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En otra realización el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón del VHC. En otra realización el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B del VHC.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento de una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable junto con (antes, después o simultáneamente) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

10 Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón.

Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

15 Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento en el que la ciclosporina es ciclosporina A.

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

Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4 de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, IMPDH y un análogo de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

25 Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana en ciclo de vida del VHC distinto al de la proteína NS5B del VHC.

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

30 “Paciente” significa una persona infectada por el virus del VHC y adecuada para la terapia según lo consideren los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC

“Tratamiento”, “terapia”, “régimen”, “infección por VHC” y los términos y expresiones relacionados se usan según los consideran los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC

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

40

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

50 Las composiciones líquidas están normalmente en intervalos de unidades de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esta clase usados de modo clínico. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.

La invención incluye todos los modos de administración convencionales; se prefieren los procedimientos por vía oral

y parenteral. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de los otros agentes usados de modo clínico. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal diarios. Generalmente, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico lo determinará el médico usando un criterio médico sólido.

- 5 La invención también incluye procedimientos en los que el compuesto se proporciona en una terapia de combinación,. Es decir, el compuesto puede usarse junto, pero de manera separada, con otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto generalmente se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diarios, junto con otros agentes. Los otros agentes se administrarán generalmente en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico sin embargo lo determinará el médico usando un criterio médico sólido.
- 10

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

Tabla 2

Nombre Comercial	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa fabricante
Omega IFN	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
Summetrel	antivírico	Endo Pharmaceutical Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferón A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Pegasys	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Pegasys y Ribavirina	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
CellCept	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Wellferón	IFN- $\alpha$ n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Albuferón - $\alpha$	albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirina	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceutical Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceutical Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergén A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceutical Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japón Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	inmunomodulador	Maxim Pharmaceutical Inc., San Diego, CA



ES 2 370 121 T3

(cont)		
Nombre Comercial	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa fabricante
Civacir	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A y Zadaxina	IFN- $\alpha$ 2b/a1-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
Heptazima	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intrón A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetrón	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirina	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / Ribavirina	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- $\beta$ y EMZ701	IFN- $\beta$ y EMZ701	TransitionTherapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulina (T67)	Inhibidor de $\beta$ -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 NS3 serina proteasas	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly y Co. Inc., Indianápolis, IN
Omniferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	Inhibidor de replicasa de NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Inhibidor de replicasa de NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inhibidor de replicasa de NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inhibidor de replicasa de NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inhibidor de replicasa de NS5B	Gilead
PSI 6130	Inhibidor de replicasa de NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de replicasa de NS5B	Roche

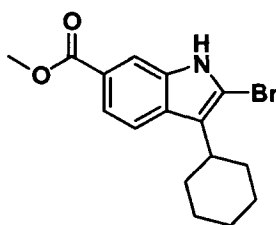
(cont)		
Nombre Comercial	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa fabricante
SCH 503034	inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
NIM811	inhibidor de ciclofilina	Novartis
Suvus	azul de metileno	Bioenvision
Multiferón	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Actilón (CPG10101)	agonista de TLR9	Colev
Interferón	Interferón-β-1a	Serono
Zadaxina	Inmunomodulador	Sciclone
Compuestos y sales de pirazolopirimidina del documento WO-2005047288 26 de mayo del 2005	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Metil adenosina	Inhibidor de replicasa de NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor de VHC	Achillion / Gilead

### **Descripción de las realizaciones específicas**

5 A menos que se especifique lo contrario, los datos analíticos CLEM en los intermedios y ejemplos siguientes se adquirieron usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de parada: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. Inicial: B al 0% a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1% (para columnas B y C); Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1% (para columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10 μ 4,6 x 50 mm C 18; Columna B: Phenomenex C18 10 μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 μ; Columna D: Phenomenex Lina C18 5 μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5 μ 4,6 x 50 mm C 18.

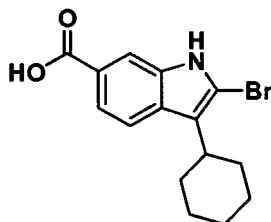
Como consecuencia del software de gráficos, algunas estructuras han perdido átomos de hidrógeno.

Intermedio 1



15 *Ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexilo, éster metílico.* Se añadió en porciones (durante 10 min.) tribromuro de piridinio recién recristalizado (recristalización en AcOH caliente (5 ml por 1 g), enjuagado con AcOH frío y secado a alto vacío sobre KOH), a una solución en agitación de 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (60 g, 233 mmol) (preparado usando los procedimientos descritos en el documento WO2004/065367) en CHCl<sub>3</sub>/THF (1:1, 1,25 l) a 2 °C. La solución de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2,5 h y se lavó con NaHSO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El aceite de color rojo resultante se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se concentró. El sólido de color rosa resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O (200 ml) se trató con hexanos (300 ml) y se concentró parcialmente. Los sólidos se recogieron por filtración y se enjuagaron con hexanos. Las aguas madre se concentraron a sequedad y el procedimiento se repitió. Los sólidos se combinaron produciendo ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico (64 g, 190 mmol, 82%) en forma de un sólido esponjoso de color rosa, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,82 (tt, J = 3,7, 11,7 Hz, 1H), 1,98 -1,72(m,7H), 1,50 - 1,27 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>-</sup>, tiempo de retención 3,34 min, columna A, gradiente de 4 min.

## Intermedio 2

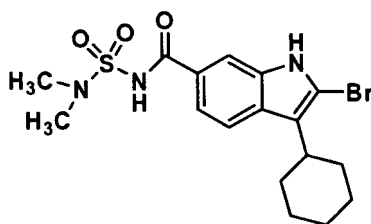


5 *Ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-*. Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (20 g, 60 mmol) y LiOH (3,8 g, 160 mmol) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 300 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H<sub>2</sub>O, se neutralizó con HCl 1 M (~160 ml), se diluyó con H<sub>2</sub>O (250 ml) y se agitó durante 1 h a ta. Los precipitados se recogieron por filtración, se aclararon con H<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (cuant.) que se usó sin purificación adicional.

Un procedimiento alternativo que puede usarse para proporcionar ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- se describe a continuación:

10 Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (117 g, 349 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (26,4 g, 629 mmol) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 1,8 l) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H<sub>2</sub>O a ~2 °C., se neutralizó con HCl 1 M (~650 ml) (se añadió a una velocidad tal, que la temperatura no superó 5 °C), se diluyó con H<sub>2</sub>O (1 l) y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron por filtración, se aclararon con H<sub>2</sub>O y se secaron produciendo el mono solvato en THF de ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (135,5 g, 345 mmol, 99%) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,01 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 11H), 1,50 - 1,24 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,21 min, columna A, gradiente de 4 min.

## 20 Intermedio 3



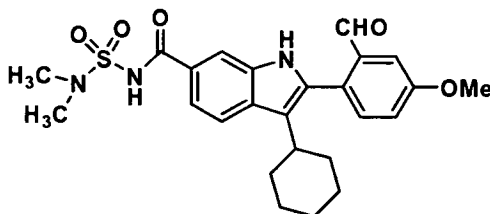
25 *1H-indol-6-carboxamida, 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-*. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (2,03 g, 6,3 mmol) en THF (6 ml) a 22 °C. El desprendimiento de CO<sub>2</sub> fue instantáneo y, cuando se redujo, la solución se calentó a 50 °C durante 1 h y después se enfrió a 22 °C. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (0,94 g, 7,56 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de DBU (1,34 g, 8,8 mmol) en THF (4 ml). La agitación se continuó durante 24 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La fase de acetato de etilo se lavó con agua seguido de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El extracto se concentró a sequedad, dando el producto del título en forma de una espuma quebradiza de color amarillo pálido, (2,0 g, 74%, pureza >90%, estimado de RMN). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 - 1,49 (m, 3 H) 1,59 - 2,04 (m, 7 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H).

Un procedimiento alternativo para la preparación de 1H-indol-6-carboxamida, 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]- se describe a continuación.

35 En un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y 1 l, equipado con un agitador mecánico, un controlador de la temperatura, una entrada de N<sub>2</sub> y un condensador, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, 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 porciones CDI (50,3 g, 0,31 mol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a 30 °C, se añadió gota a gota en una porción N,N-dimetilaminosulfonamida (41,7 g, 0,336 mol) seguido de la adición de DBU (54,1 ml, 0,362 mol) durante un periodo de 1 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se retiró al 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 combinadas se lavaron con salmuera (1,5 l) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (111,0

g). El producto en bruto se suspendió en EtOAc (400 ml) a 60 °C. A la suspensión se le añadió lentamente heptano (2 l). La suspensión resultante se agitó y se enfrió a 0 °C. Después se filtró. La torta de filtro se aclaró con una pequeña cantidad de heptano y se secó al vacío durante 2 días. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanco (92,0 g, 83%). RMN <sup>1</sup>H (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)<sup>+</sup>.

## Intermedio 4

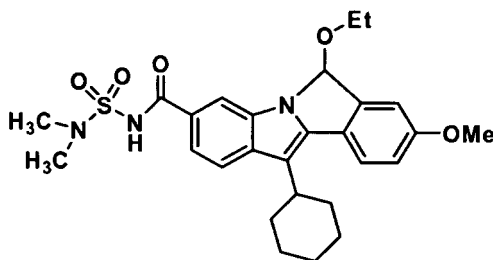


10 *1H-Indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-*. Una mezcla de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-indol-6-carboxamida (4,28 g, 0,01 mol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (2,7 g, 0,015 mol), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (41 mg, 0,0001 mol), acetato de paladio (11,2 mg) y finalmente carbonato potásico molido (4,24 g, 0,02 mol) en tolueno (30 ml) se agitó a la temperatura de reflujo y en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, momento en el que el análisis CL/EM mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y después se acidificó con un exceso de HCl diluido. Después, la fase de acetato de etilo se recogió y se lavó con HCl diluido, agua y salmuera. Después, la solución orgánica se secó (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 h a 22 °C tiempo durante el cual el producto se transformó en un sólido granular de color amarillo brillante (4,8 g) que se usó directamente sin purificación adicional.

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

25 A una solución en suspensión 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 le añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,1 g, 379 mmol) en agua (380 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,3 g, 10,0 mmol). La solución de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 70 °C (control interno) durante una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc (1 l) y EtOH (100 ml), se lavó cuidadosamente HCl acuoso 1 N (1 l) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Los sólidos restantes se agitaron con Et<sub>2</sub>O (600 ml) durante 1 h y se recogieron por filtración produciendo 1H-indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)- (52,8 g, 109 mmol, 87%) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (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 <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,56 min, columna A, gradiente de 4 min.

## 35 Intermedio 5

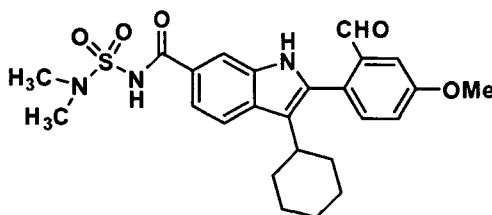


40 *6H-Isoindol[2,1-a]indol-3-carboxamida, 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-etoxi-8-metoxi-*. En un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y 5 l equipado con un controlador de temperatura, un condensador, una entrada de N<sub>2</sub> y un agitador mecánico, se cargaron tolueno (900 ml), EtOH (900 ml), 2-bromo-3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoyl)-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 N<sub>2</sub> durante 15 min. Una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,8 g, 0,63 mol) en H<sub>2</sub>O (675 ml) se añadió y la mezcla de reacción se burbujeó con N<sub>2</sub> durante (10 min). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 h. Después de enfriar a 35 °C, se

añadió lentamente una solución de HCl 1 N (1,5 l). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación de 6 l y se extrajo con EtOAc (2 x 1, 5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se trituró con EtOAc al 20% en hexano (450 ml, de 50 °C a 0 °C) dando 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoi)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxamida (65,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC del 98%.

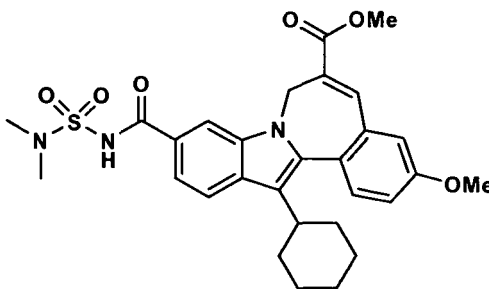
Las aguas madre de la trituración se concentraron al vacío. El residuo se calentó a reflujo con EtOH (50 ml) durante 3 h. Después, la solución se enfrió a 0 °C. Los precipitados se filtraron y se lavaron con TBME enfriado (5 °C) (20 ml). La torta de filtro se secó al aire a vacío doméstico, dando una cantidad adicional del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,0 g). Pureza de HPLC del 99%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 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)<sup>+</sup>.

## Intermedio 6



15 *1H-Indol-6-carboxamida, 3-ciclohexol-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-*. Se disolvió 11-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoi)-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindol[2,1-a]indol-3-carboxamida en THF (75 ml). A la solución se le añadió una solución de HCl 2 N (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en N<sub>2</sub> a ta durante 16 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con TBME enfriado (2 x 30 ml). La torta de filtro se secó al vacío durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC del 99%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 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)<sup>+</sup>.

## Intermedio 7



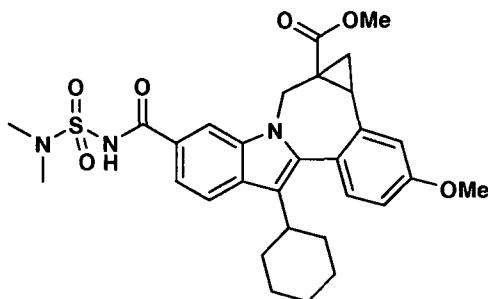
25 *Ácido 7H-indol[2,1-a][2]benzacepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico.* Una mezcla de 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoi)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (4,8 g, 0,01 mol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (9,7 g, 0,02 mol) y carbonato de cesio (7,1 g, 0,02 mol) en DMF (28 ml) se agitó durante 20 h a ta en un baño de temperatura de aceite de 55 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua y se acidificó con HCl diluido para precipitar el producto en bruto. El sólido se recogió, se secó y se sometió a cromatografía ultrarrápida en SiO<sub>2</sub> (110 g), usando una solución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contenía ácido acético al 2%. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,9 g, rendimiento 71%). EM: 552 (M=H+).

Un procedimiento alternativo para la preparación de ácido 7H-indol[2,1-a][2]benzacepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico, se proporciona a continuación.

35 Una solución de 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-hidroxi-8-metoxi-6H-isoindol[2,1-a]indol-3-carboxamida (hemiaminal cíclico) (63,0 g, 130 mmol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (60 g, 261 mmol) y carbonato de cesio (106 g, 326 mmol) en DMF (400 ml) se calentó a 60 °C (baño de temperatura) durante 4,5 h. Se añadió más cantidad de 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 una noche y se enfrió a ta. La mezcla de reacción agitación se diluyó con H<sub>2</sub>O (1 l), se neutralizó lentamente con HCl acuoso 1 N (800 ml), se agitó durante 3 h y después los precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se trituraron con Et<sub>2</sub>O (800 ml) y se secaron produciendo ácido metil 7H-

indol[2,1-a][2]benzacepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico (70,2 g, 127 mmol, 98%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,51 (m, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,11 - 1,12 (m, 10H). CLEM: m/e 550 (M-H)-, tiempo de retención 3,21 min, columna A, gradiente de 4 min.

## Intermedio 8



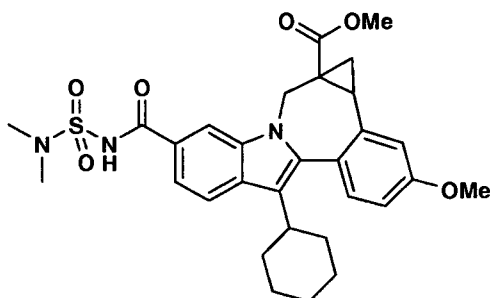
Ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (+/-)-. Se añadió DMSO (5 ml) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (199 mg, 0,906 mmol) y NaH (38 mg en dispersión de aceite al 60%, 0,953 mmol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h. Después, se añadió ácido 7H-indol[2,1-a][2]benzacepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-3-(metoxi)-, éster metílico (125 mg, 0,227 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y después a 50 °C durante 3 h más. Después, la reacción se interrumpió con agua y se acidificó con una solución de HCl 1 N. Después, el producto en bruto se precipitó en forma de un sólido de color amarillo claro que se recogió por filtración y se secó al aire, (106 mg, rendimiento 83%). Después, se purificaron 6 mg de este material por HPLC prep., proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,8 mg). EM m/z 566(MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,28 (m, 0,36 H) 1,19 - 2,20 (m, 11,64 H) 2,70 - 3,02 (m, 2 H) 3,03 (s, 2,16 H) 3,05 (s, 3,84 H) 3,49 (d, J = 15,26 Hz, 0,64 H) 3,54 (s, 1,92 H) 3,83 (s, 1,08 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,29 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,50 (d, J = 14,95 Hz, 0,64 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,16 (d, J = 2,44 Hz, 0,36 H) 7,23 (d, J = 2,44 Hz, 0,64 H) 7,30 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 7,56 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,64 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,36 H) 7,88 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 8,12 (s, 0,36 H) 8,33 (d, J = 1,53 Hz, 0,64 H).

Un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos del título se proporciona a continuación.

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

45

## Intermedio 9



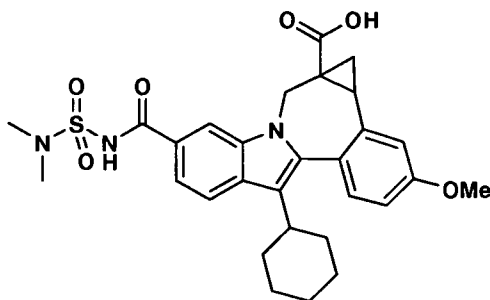
Ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (-). Una muestra de ácido (+/-)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, en 1/1 de EtOH/CH<sub>3</sub>CN + DEA al 0,5% a una concentración de 50 mg/ml. [La adición de DEA asegura que el compuesto permanezca en solución durante el procedimiento de inyección]. Después, esta solución se inyectó en una CFS de preparación Thar SFC-350 en las condiciones indicadas a continuación.

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

A partir de 371,4 g de material de partida racémico, se obtuvieron un total de 177,3 g del segundo eluyente deseado isómero (-), que contenía ~1 equiv. M 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), H<sub>2</sub>O (2 x 240 ml) y salmuera (2 x 240 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhid.), se filtró y se evaporó para dar 22,33 g de ácido (cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (-) en forma de un sólido de color amarillo (recuperación del 92%). HPLC' >99% (Tr 2,38 min); CL/EM (ES+) 566,51 (M+H, 100); [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> -194,64 ° (c 1,03, MeOH). Análisis Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,33H<sub>2</sub>O: C, 63,04; H, 6,29; N, 7,35; S, 5,61; H<sub>2</sub>O, 1,04, Encontrado: C, 63,07; H, 6,01; N, 7,24; S, 5,58; H<sub>2</sub>O, 1,03. La RMN muestra la ausencia de Et<sub>2</sub>NH. El EE de este material que era > 99% usando el siguiente procedimiento de HPLC analítica.

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

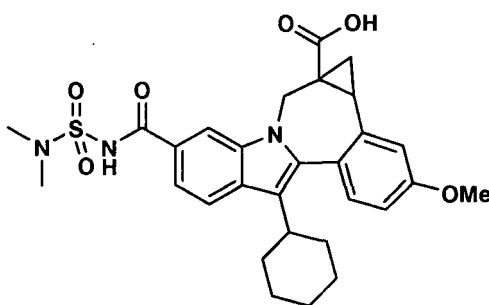
## Intermedio 10



Ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil] amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (-). A una solución de ácido (-) cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (22,33 g, 39,5 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió lentamente NaOH 1 N (120 ml) durante 20 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción <30 °C. La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h. La HPLC indicó que

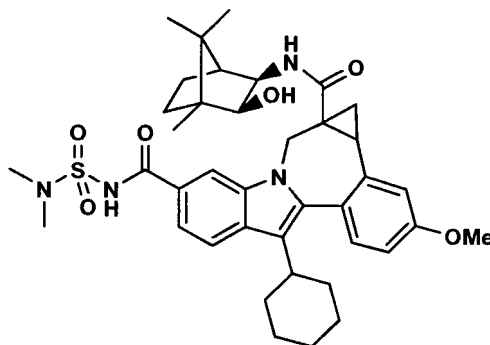
la reacción se había completado. A la solución de reacción se le añadió HCl 1 N (130 ml). Después de que se completara la adición, el pH de la mezcla de reacción fue aproximadamente 2. El metanol en la mezcla de reacción se evaporó. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla, que después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 600 ml, 1 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron dando 20,82 g (rendimiento del 96%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones de la columna de HPLC: Phenomenex Synergi Polar-RP 4 um 4,6 x 50 mm; UV: 220 nm; tiempo de gradiente: 4 min; caudal: 4 ml/min, B al 75-100%; disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, disolvente B: MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%. HPLC >99% (Tr 1,80 min.) CL/EM (ES<sup>+</sup>) 552,25 (M+H, 100); [α]<sub>D</sub><sup>25C</sup> - 166,99 ° (c 1,00, MeOH). Análisis GC: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4,94%; Anal. Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,16 H<sub>2</sub>O·0,35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 60,37; H, 5,87; N, 7,20; S, 5,49; H<sub>2</sub>O, 0,49; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5,02, Encontrado: C, 59,95; H, 5,89; N, 7,03; S, 5,38; H<sub>2</sub>O, 0,47; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4,94.

## Intermedio 11



15 *Ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/-)-*. A una solución de ácido (+/-) cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (100 mg, 0,177 mmol) en una mezcla de THF/Metanol (2,0 ml/2,0 ml), se le añadió una solución 2 N de NaOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en condiciones de microondas durante 5 min. Después se concentró, se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa, dando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro, (59 mg, con rendimiento del 60%). EM m/z 552(MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN <sup>1</sup>H (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, 1 H) 7,13 (d, J = 2,56 Hz, 0,38 H) 7,21 (d, J = 2,20 Hz, 0,62 H) 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,30 (d, J = 8,78 Hz, 0,38 H) 7,53 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 0,62 H) 7,61 (dd, J = 8,60, 1,65 Hz, 0,38 H) 7,85 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,89 (d, J = 8,42 Hz, 0,38 H) 8,10 (s, 0,38 H) 8,28 (d, J = 1,46 Hz, 0,62 H).

## Intermedio 12



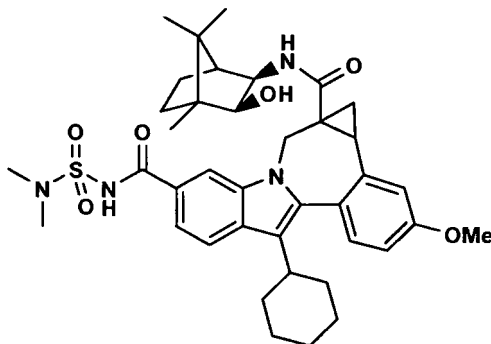
30 *Cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[[[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]-*. Se añadieron TBTU (437 mg,



1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de (+/-) ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi- (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó con una solución 1 N de HCl. Se separó un sólido de color marrón que se recogió por filtración. Después, este material se fraccionó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A: CH<sub>3</sub>CN al 10%-H<sub>2</sub>O 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-RFA al 0,1%; Programa: Inicio con disolvente B al 65%, tiempo de espera inicial durante 5 min, después se aumentó gradualmente al disolvente B al 90% en 30 min con caudal 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/operación.

Cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- se eluye antes que cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)- [parcial]- en las condiciones de HPLC en descritas anteriormente. Producto obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro (230 mg, rendimiento del 36%). EM m/ 703(MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,936 min. RMN <sup>1</sup>H (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, 1 H) 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, 1 H) 7,99 (s, 0,18 H) 8,09 (d, J = 1,22 Hz, 0,82 H).

## Intermedio 13

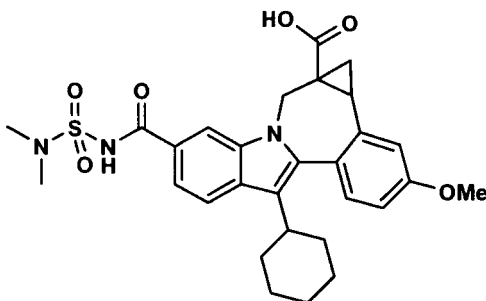


Cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]-. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de (+/-) ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi- (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se acidificó con una solución 1 N de HCl. Se separó un sólido de color marrón que se recogió por filtración. Después, este material se fraccionó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A: CH<sub>3</sub>CN al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN al 90%-H<sub>2</sub>O 10%-TFA al 0,1%; Programa: Inicio con disolvente B al 65%, tiempo de espera inicial durante 5 min, después se aumentó gradualmente a disolvente B al 90% en 30 min con un caudal 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/operación.

Cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- se eluye después que cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)- [parcial]- en la HPLC en las condiciones descritas anteriormente. Producto obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro, 215 mg, con un rendimiento del 34%). EM m/ 703(MH<sup>+</sup>). Tiempo de retención: 4,038 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,38 H) 0,75 (s, 1,86 H) 0,76 (s, 1,86 H) 0,84 (s, 1,86 H) 0,85 (s, 1,14 H) 0,89 - 2,18 (m, 18,9 H) 2,52 (m, 0,38 H)

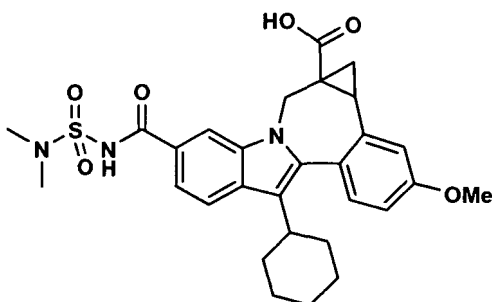
2,70 (m, 0,62 H) 2,85 (m, 0,38 H) 2,97 (m, 0,62 H) 3,03 (s, 2,28 H) 3,04 (s, 3,72 H) 3,33 - 3,39 (m, 0,62 H) 3,43 - 3,51 (m, 1,24 H) 3,73 - 3,77 (m, 0,38 H) 3,78 - 3,84 (m, 0,38 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,90 (s, 1,14 H) 4,14 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H) 5,11 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H) 5,44 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,68 (d, J = 4,88 Hz, 0,62 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 5,19 Hz, 0,38 H) 7,12 (d, J = 2,44 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 2,14 Hz, 0,62 H) 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,55 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,62 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,87 (d, J = 8,54 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,08 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H) 8,10 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H).

## Intermedio 14



10 *Ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil] amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (-)-*. Se añadieron una solución 10 N de NaOH (2,0 ml, 20 mmol) y 4 ml de agua a una solución de cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino) sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- (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 h. Después se concentró, se acidificó con una solución de HCl concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó por columna de HPLC preparativa, dando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (80 mg, con un rendimiento del 64%). Rotación específica media -130,85°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celdilla de 50 cm. EM m/552(MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,760 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 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).

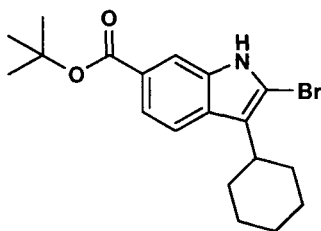
## 25 Intermedio 15



30 *Ácido cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+)-*. Se añadieron una solución 10 N de NaOH (1,8 ml, 18 mmol) y 4 ml de agua a una solución de cicloprop[d]indol[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]- (130 mg, 0,185 mmol) en bTHF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 1 h. Se concentró, se acidificó con solución de HCl concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando

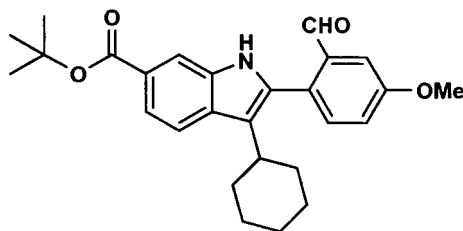
un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó por columna de HPLC preparativa, dando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (68 mg, con un rendimiento del 67%). Rotación específica media + 174,73°; disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celdilla de 50 cm. EM m/ 552(MH+), Tiempo de retención: 3,773 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14-2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80-2,92 (m, 1 H) 2,92- 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H).

## 10 Intermedio 16



Ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster 1,1-dimetilético. A una solución en agitación mecánica 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 a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de t-butilo (142 g, 1,04 m). La mezcla se agitó durante una noche a ta y se controló por TLC (Hexano-Acetato de etilo 80:20, Fr (Producto) = 0,7). Si algo ácido de bromo se quedó sin convertir, se añadió un 10% más de carbonato de plata y se continuó agitando durante 2-4 h más. Cuando se completó, la mezcla de reacción se filtró a través un lecho corto de celite. El filtrado se lavó con dicloruro de metileno (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el producto en bruto obtenido de esta forma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: (malla 230-400, eluido con un gradiente de acetato de etilo éter de pet. 0-2%). Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida dando 80 g (85%) del compuesto del título. HPLC: 90,1% (TR = 6,56 min), Columna: C18 BDS, (50 x 4,6 mm), Fase Móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml / min. CLEM : 99,8% (TR = 4,44 min), Columna: Geneis, C 18 50 X 4,6 mm Fase Móvil : Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 376,5; RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) 8 1,37 -1,40 (m, 3H, Hexilo cíclico), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,80 - 1,94 (dos conjuntos de de m, 3H y 4H, respectivamente, parte ciclohexilo), 2,81 (m, 1H, CH. ciclohexilo-bencílico), 7,70 - 7,75 (m, 2H, indol-H<sub>4y5</sub>), 8,04 (s, 1H, indol-H<sub>7</sub>), 8,52 (s, 1H, indol-NH).

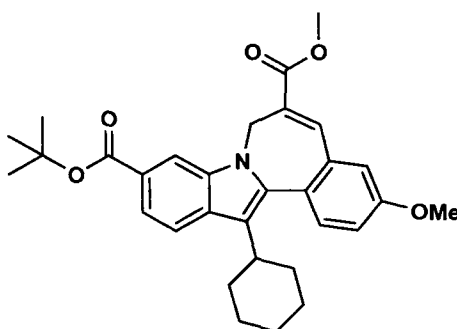
## Intermedio 17



Ácido 1H-Indol-6-carboxílico, 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-, éster 1,1-dimetilético. Se disolvió 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de terc-butilo (72 g, 0,19 m) en una mezcla 1:1 de tolueno y etanol (720 ml) y se desgasificó. Después, se añadió LiCl (23,9 g, 0,51 m), seguido de 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 a 85 °C durante 4 h. Después, la reacción se controló por TLC, (Hexano-acetato de etilo 80:20, Fr (Producto) = 0,55). Cuando se completó, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua (1,0 l) seguido de acetato de etilo (1,0 l). La fase orgánica se lavó con

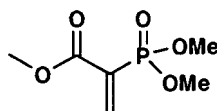
salmuera y se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento 75 g (74%). HPLC: 99,7% (TR = 6,30 min), Columna: C18 BDS (4,6 x 50 mm), SC-307, Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM: 98,0% (TR = 5,28 min), Columna: Geneis, C18 (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 432,2; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) (400 MHz) δ 1,40-1,48 (m, 3H, ciclohexilo), 1,57 (s, 9H, t-Bu), 1,84-1,90 (m, 7H, part. de ciclohexilo), 3,09 (m, 1H, CH de ciclohexilo-bencíclico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H, arilo H<sub>2</sub>), 7,06 (d, 1H, arilo H<sub>3</sub>), 7,08 (s, 1H, arilo H<sub>6</sub>), 7,23 (d, 1H, Indol-H<sub>5</sub>), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Indol-H<sub>4</sub>), 7,70 - 7,75 (m, 2H, NH + Indol-H<sub>7</sub>), 8,06 (s, 1H, CHO).

## Intermedio 18



Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico, 13-ciclohexil-, 10-(1,1-dimetiletil)6-metil éster. Se disolvió 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxilato de terc-butilo (62,5 g, 0,144 m) en DMF seca (1,2 l) y se agitó mecánicamente. Después, se añadieron carbonato de cesio (84 g, 0,17 m) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (pureza de CG de 65-70%, 56,2 g, 0,18 m), la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h y la reacción se controló por TLC (Hexano-acetato de etilo 80:20, Fr (Producto) = 0,7). Cuando se completó, la mezcla se enfrió a ta y después se inactivó con agua (1,0 l). Un sólido de color amarillo se precipitó, se recogió por filtración y se secó al aire. Después, este material se suspendió en metanol, se filtró y se secó al vacío dando el producto en forma de un polvo de color amarillo, (70 g, 90%). HPLC: 99,1% (TR = 6,45 min), Columna: C18 BDS (4,6 x 50 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM: 100% (TR = 7,00 min), Columna: Geneis, C18 (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M + 1 = 502,2; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) δ 1,10-1,30 (m, 3H, ciclohexilo), 1,64 (s, 9H, t-Bu), 1,77-2,07 (m, 7H, part. de ciclohexilo), 2,80 (m, 1H, CH de ciclohexilo-bencíclico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,15 y 5,65 (dos picos a., cada uno 1H, alílico CH<sub>2</sub>), 6,95 (s, 1H, arilo H<sub>6</sub>), 7,01 (d, 1H, arilo H<sub>2</sub>), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, arilo H<sub>3</sub>), 7,70 (d, J = 4 Hz, 1H, Indol-H<sub>5</sub>), 7,84 (s + d, 2H, olefínico H + Indol-H<sub>4</sub>), 8,24 (s, 1H, indol - H<sub>7</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) (100,0 MHz) δ 166,92, 165,71, 158,96, 142,28, 136,47, 13,50, 134,61, 132,43, 132,01, 129,73, 124,78, 124,68, 120,33, 119,39, 119,04, 115,62, 115,05, 111,27, 80,27, 55,49, 52,50, 39,09, 36,81, 33,40, 28,38, 27,15, 26,28.

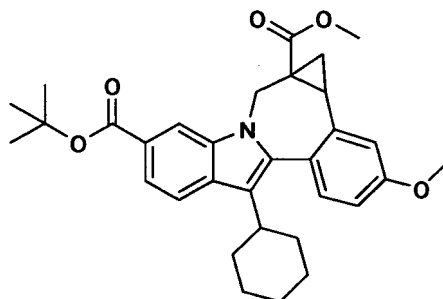
## Intermedio 19



Ácido 2-propenoico, 2-(dimetoxifosfinil)-, éster metílico. En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 5 l equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de N<sub>2</sub>, se cargaron paraformaldehído (40,5 g, 1,35 mol), MeOH (2 l) y piperidina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. Después de enfriar a 50 °C, se añadió en una porción 2-(dimetoxifosforil)acetato (150 g, 0,824 mol). La mezcla de reacción continuó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a ta, la solución de reacción se concentró al 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 y 3 l equipado con un controlador de temperatura, una entrada de N<sub>2</sub>, un agitador magnético y un aparato Dean-Stark. A la solución se le añadió TsOH·H<sub>2</sub>O (5,2 g). Después, la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente a reflujo para retirar metanol durante

18 h. Después de enfriar a ta, la solución se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo que se destiló al vacío a 150-155 °C/0,2 mmHg proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro (135,0 g). Pureza, 90% basada en RMN <sup>1</sup>H. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,0 (dd, J = 42,4 y 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 20,5 y 1,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,76 (s, 3H).

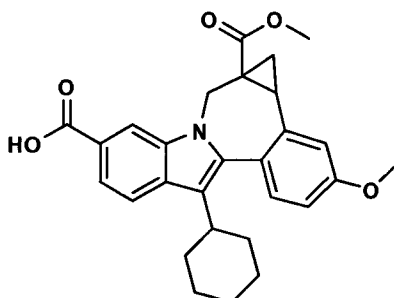
## 5 Intermedio 20



10 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 5-(1,1-dimetiletil)1a-metil éster, (+/-)*. Se añadió hidruro sódico (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anhidro (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30-45 min y después se añadió en pequeñas porciones ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico puro, 13-ciclohexil-3-metoxi-, 10-(1,1-dimetiletil)6-metil éster (1,0, 2 mmol). 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 a ta y se añadió agua. Un sólido se separó, se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó al aire durante una noche proporcionando 1,15 g de producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el compuesto del título puro (0,96 g): CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión, como se demostró a partir del espectro RMN del compuesto.

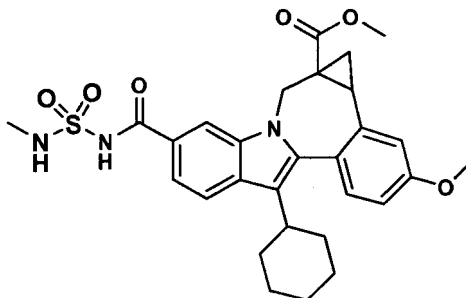
20 El siguiente procedimiento es un ejemplo de un procedimiento para realizar la resolución de ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 5-(1,1-dimetiletil)1a-metil éster, (+/-) racémico. Una muestra de ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico,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

## 25 Intermedio 21



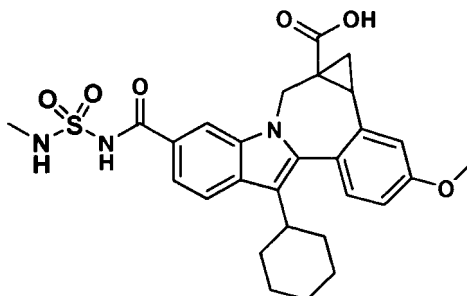
30 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 1a-metil éster-, (+/-)*. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxilic, éster terc-butílico (515 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante aproximadamente 8 a 12 h. Después, la reacción se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título (0,47 g, 100%). CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Del espectro RMN de los compuestos, se observó que el producto existía en forma de una mezcla de rotámeros interconvertibles.

## Intermedio 22



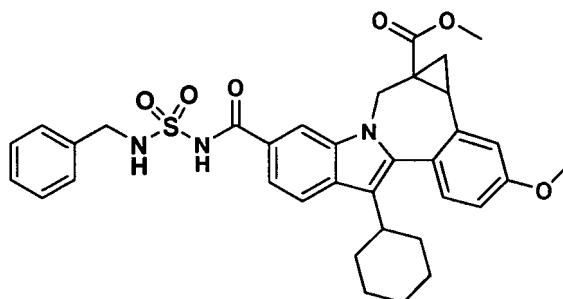
5 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-, éster metílico.* Una solución de ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) y CDI (64 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 1 h 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 una noche. Después, la reacción se vertió 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 después se secaron (sulfato sódico anhid.), se filtraron y se evaporaron  
10 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM m/e 552 (MH<sup>+</sup>). Este material se usó sin purificación adicional.

## Intermedio 23



15 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-.* Se disolvió ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico en una mezcla THF, MeOH (2 ml, 2 ml). Después, se añadió NaOH 2,5 M (ac.) (1,2 ml, 3 mmol) y la reacción se agitó a 22 °C durante 2 h. Después, la solución se neutralizó con HCl 1 M (ac.) (3 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se suspendió con H<sub>2</sub>O y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron  
20 produciendo el compuesto del título (160 mg, 0,30 mmol). IEN-EM m/e 538 (MH<sup>+</sup>). Este material se usó sin purificación adicional.

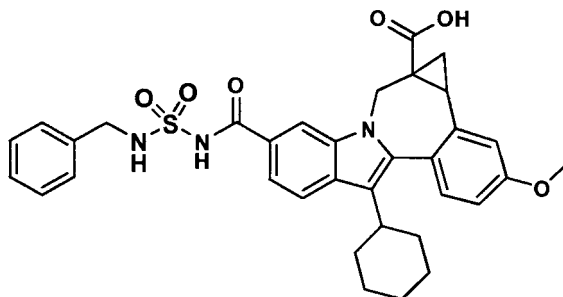
## Intermedio 24



25 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(bencilamino)sulfonil] amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-(metoxi)-12-(metoxi)-, éster metílico, (+/-)-.* Una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1 a,

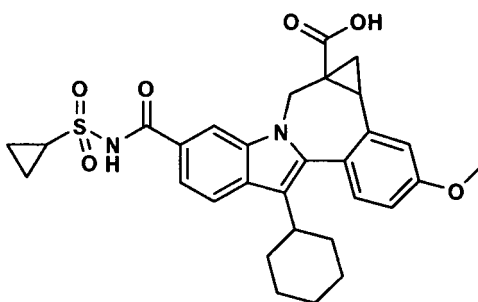
2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y CDI (92 mg, 0,57 mmol) en THF ( 5 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C. Después, se añadieron N-bencilsulfamida (164 mg, 0,88 mmol) y DBU (100 mg, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la reacción se vertió 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) y salmuera, y se secó (sulfato sódico) y se evaporó al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM m/e 628 (MH<sup>+</sup>).

## Intermedio 25



10 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(fenilmetil)amino]sulfonil]amino]carbonil]-, (+/-)-.* El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha 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. IEN-EM m/e 613 (MH<sup>+</sup>), RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,22 -2,20 (m, 13 H) 3,27 - 3,31 (m, 1 H) 3,47 (d, J = 14,95 Hz, 0,6 H) 3,92 (d, J = 2,44 Hz, 3 H) 4,04 (d, 0,4 H) 4,31 (d, J = 2,75 Hz, 2 H) 5,24 (d, 0,4 H) 5,48 (d, 0,6 H) 7,02 (d, 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, 1 H) 7,80 (d, J = 1,53 Hz, 0,4 H) 7,85 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 1,53 Hz, 0,6 H).

## Intermedio 26

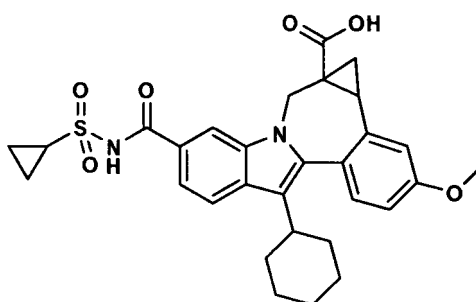


20 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/-)-.* Una mezcla de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después 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 una noche. Después de tratamiento ácido acuoso el producto en bruto aislado se purificó por HPLC prep. Después, el éster intermedio se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH proporcionando el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles, como se demostró a partir del espectro RMN del compuesto.

30 Los intermedios 27-38 usan los procedimientos experimentales que se indican a continuación a menos que se indique otra cosa. Datos de CLEM: Tiempo de parada: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. inicial: B al 0% a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al 100% a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1% (para

columnas B y C); Eluyente B: 95% CH<sub>3</sub>CN al 90%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1% (para columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10 μ 4,6 x 50 mm C18; Columna B: Phenomenex C18 10 μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 μ; Columna D: Phenomenex Lina C18 5 μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5 μ 4,6 x 50 mm C18; Datos de HPLC preparativa: Condiciones para H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón de NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: Lineal durante 20 min a menos que se indique otra cosa; Conc. inicial: B al 15% a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al 100%; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Columna: Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 5 μ 30 x 100 mm; Condiciones para H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%; Gradiente: Lineal durante 20 min a menos que se indique otra cosa; Conc. inicial: B al 30% a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B 100%; Eluyente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1%; Eluyente B: MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1%; Columna: Phenomenex 21 x 100 mm C18 H<sub>2</sub>O.

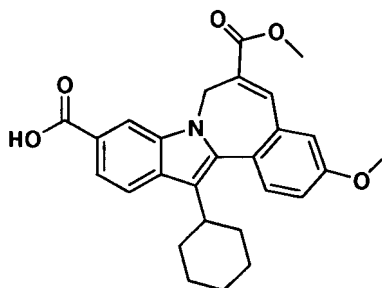
## Intermedio 27



15 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[ciclopropilsulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/-)-.* 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 a ta. Después, 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 una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC. prep.

20 Después, el éster intermedio se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH proporcionando el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles, como se demostró a partir del espectro RMN del compuesto.

## Intermedio 28



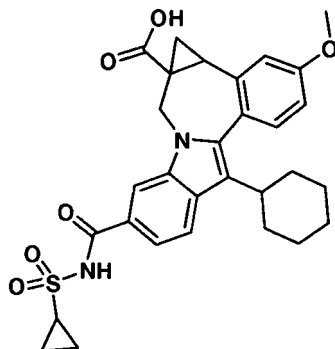
25 *Ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico.* Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (30 ml) a una suspensión en agitación de 6-metil-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-terc-butilo (10 g, 20 mmol) en dicloroetano (30 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución transparente de color verde oscuro se agitó a ta durante 2,5 h, se concentró a sequedad y se agitó con EtOAc (100 ml) durante una noche. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con EtOAc y Et<sub>2</sub>O

30 produciendo ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (8,35 g, 18,8 mmol, 94%) que estaba en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13-2,16 (m, 10H), 2,74-2,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06-4,29 (m, 1H), 5,54-5,76 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H). CLEM: m/e 446 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,21



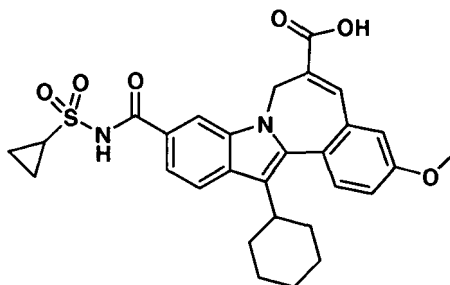
min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 29



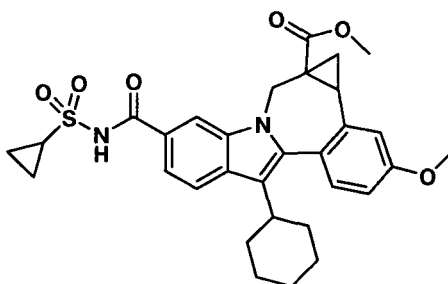
5 13-Ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se  
añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,82 g, 11,2 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-  
(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (3,85 g, 8,65 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de  
reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, después se enfrió a ta, se trató con ciclopropanosulfonamida (1,36 g, 11,2  
10 mmol), se agitó durante 10 min y después se trató mediante la adición gota a gota de una solución de DBU (2,0 ml,  
13 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se  
lavó con H<sub>2</sub>O (~30 ml), HCl 1 N (ac.) (2 x 50 ml) y salmuera (~30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron  
con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (ac.) (~50 ml). Las fases orgánicas combinadas se  
lavarón con salmuera (~30 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O  
(~100 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 13-  
15 ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo-[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (4,24 g,  
7,73 mmol, 89%) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300  
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08-2,13 (m, 14H), 2,73-2,87 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,04-4,27 (m,  
1H), 5,50-5,71 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d,  
J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H). CLEM: m/e 549 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo  
de retención 3,79 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

20 Intermedio 30



25 *Ácido* 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico. Se  
disolvió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato  
de metilo (1,0 g, 1,8 mmol) en MeOH/THF (1:1, 24 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml). La mezcla de reacción  
se agitó, se calentó a 60 °C durante 1,5 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 N  
(5 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se  
lavarón con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío produciendo ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-  
7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (1,0 g, 1,7 mmol, 94%) en forma de un sólido de color amarillo brillante  
(con 0,75 equiv. de THF) que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,11-2,24 (m, 17H, 3H  
30 de THF), 2,81-2,96 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 3H, de THF), 3,94 (s, 3H), 4,07-4,33 (m, 1H), 5,55-5,81  
(m, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 8,20 (s a, 1H). CLEM: m/e 535 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de  
retención 3,73 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 31

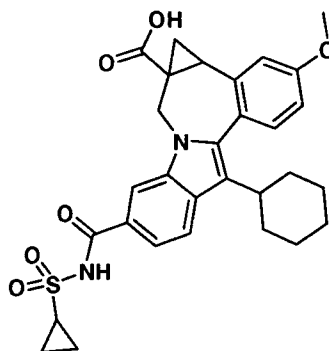


5 *8-Ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo.* A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 370 mg, 9,2 mmol) en agitación en DMSO (8 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (2,03 g, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se añadió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2] benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,2 g, 4,0 mmol) en DMSO (5 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 3 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (1:3, 50 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. Los licores madre concentraron y se secaron a alto vacío produciendo 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,92 g, 3,4 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

15 Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,19-0,26 (m, 0,4H), 0,78-2,19 (m, 15,6H), 2,64-3,02 (m, 2H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,51 (s, 1,8H), 3,80 (s, 1,2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,22 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,42 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,55 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,6H), 7,63 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,4H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H). CLEM: m/e 563 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,75 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

20

## Intermedio 32

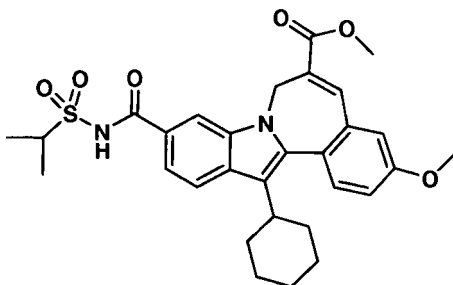


25 *Ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico.* Se disolvió 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-di-hidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,92 g, 3,41 mmol) en MeOH//THF (1:1, 40 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (8 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente neutralizó con HCl acuoso 1 M (8 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío produciendo ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (1,66 g, 3,03 mmol, 89%) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

30 Presentes en forma de una mezcla 1:1 rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 (t, J = 6,2 Hz,

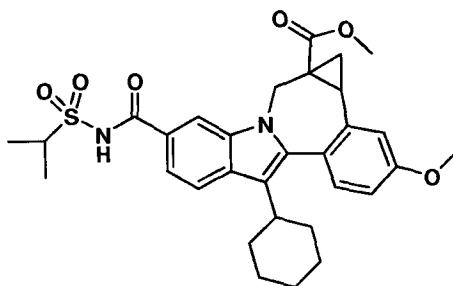
0,5H), 0,71 - 2,12 (m, 15,5H), 2,61 - 2,94 (m, 2H), 3,16 - 3,27 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 3,82 (s, 1,5H), 3,86 (s, 1,5H), 3,99 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,28 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,49 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,5H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,5H), 6,96 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 8,06 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 9,31 - 10,35 (m, 1H). CLEM: m/e 547 (M-H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,06 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 33



13-Ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (262 mg, 1,62 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (603 mg, 1,36 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, después se enfrió a ta, se trató con propano-2-sulfonamida (200 mg, 1,62 mmol), se agitó durante 10 min y después se trató mediante la adición gota a gota de una solución de DBU (0,27 ml, 1,8 mmol) en THF (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (~5 ml), HCl 1 N (ac.) (2 x 10 ml) y salmuera (~5 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (ac.) (~10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~5 ml), se secaron (MSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~15 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron produciendo 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (640 mg, 1,2 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 - 2,13 (m, 10H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,73 - 2,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06-4,26 (m, 1H), 4,09 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,51 - 5,71 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H). CLEM: m/e 551 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,87 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

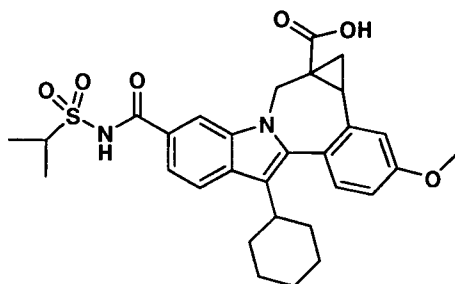
## 25 Intermedio 34



8-Ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 97 mg, 2,4 mmol) en DMSO (2 ml) en agitación en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le yoduro de añadió trimetilsulfoxonio (530 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se añadió 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (578 g, 1,05 mmol) en DMSO (1,5 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 0,75 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (1:4, 10 ml) y los sólidos se

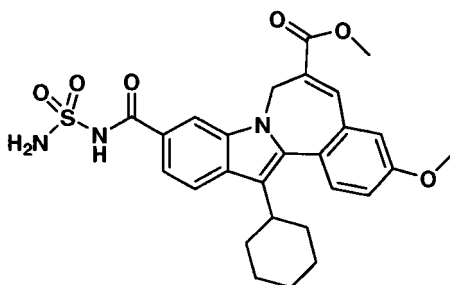
retiraron por filtración. Las aguas madre se concentraron y se secaron a alto vacío produciendo 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (620 mg, 1,0 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 - 0,39 (m, 0,4H), 0,77-2,09 (m, 17,6H), 2,60 - 2,96 (m, 2H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,53 (s, 1,8H), 3,79 (s, 1,2H), 3,87 (s, 3H), 4,02-4,14 (m, 1,4H), 5,14 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,39 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,89 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,4H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,6H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,6H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,4H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 8,43 (s, 0,6H). CLEM: m/e 563 (M-H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,00 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## Intermedio 35



Ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (606 mg, 1,07 mmol) en MeOH/THF (1:1, 14 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (2,5 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H<sub>2</sub>O (10 ml) durante una noche y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío produciendo ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (530 mg, 0,96 mmol, 90%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,23 - 0,30 (m, 0,4H), 0,80 - 2,24 (m, 17,6H), 2,70 - 3,11 (m, 2H), 3,46 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,95 (s, 3H), 3,93-4,10 (m, 1,4H), 5,29 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,48 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 7,16 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,56 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,6H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,4H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H). CLEM: m/e 551 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,74 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

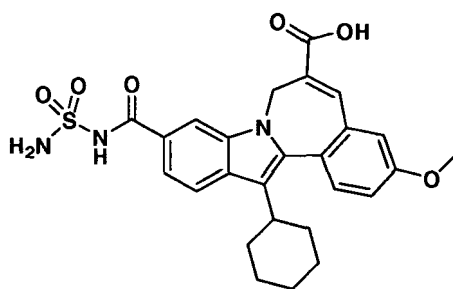
## Intermedio 36



10-((Aminosulfonyl)carbamoyl)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,23 g, 7,60 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (2,6 g, 5,8 mmol) en THF (11 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, después se enfrió a ta, se trató con sulfamida (1,12 g, 11,7 mmol), se agitó durante 10 min y después se trató mediante la adición gota a gota de una solución de DBU (1,8 ml, 11,7 mmol)

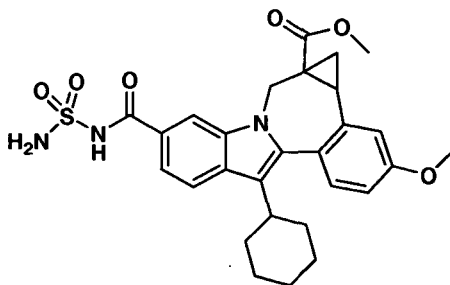
en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con EtOAc (80 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (ac.) (2 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera semisaturada (~50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~75 ml) durante 1 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,8 g, 5,3 mmol, 91%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08-2,10 (m, 10H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,00-4,18 (m, 1H), 5,50-5,64 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H). CLEM: m/e 524 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,60 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 37



Ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico. 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (725 mg, 1,39 mmol) en MeOH//THF (1:1, 16 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (3 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 0,5 h y se enfrió a ta. La solución de reacción se diluyó con MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1, 15 ml), se neutralizó con HCl acuoso 1 M (3 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (650 mg, 1,3 mmol, 92%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 - 2,22 (m, 10H), 2,82-2,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,07-4,29 (m, 1H), 5,57-5,80 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,88-7,94 (m 2H), 8,18 (s, 1H). CLEM: m/e 510 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,85 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

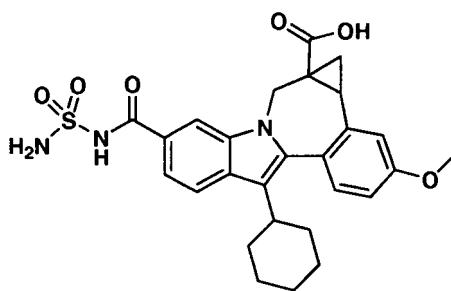
Intermedio 38



5-((Aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 350 mg, 8,8 mmol) en agitación en DMSO (8 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (1,93 g, 8,8 mmol) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y después se añadió 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 3,8 mmol) en DMSO (8 ml) se añadió (matraz enjuagado con DMSO (2 x 2 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (100 ml) y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La solución se filtró para recoger los sólidos y la fase orgánica de los

licores madre se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (~150 ml) se lavó con H<sub>2</sub>O (~50 ml) y salmuera (~50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (4:1, 50 ml) y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc. Estos sólidos se combinaron con los sólidos recogidos inicialmente produciendo 5-((aminosulfonyl)carbamoyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,39 g, 2,6 mmol, 68%) en forma de un sólido de color castaño que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,13-0,21 (m, 0,5H), 1,06 - 2,12 (m, 11,5H), 2,64-2,94 (m, 2H), 3,46 (s, 1,5H), 3,49 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,21 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,42 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,99- 7,09 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 1H), 7,41 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,5H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 8,47 (s, 0,5H), 11,62 (s, 0,5H), 11,69 (s, 0,5H). CLEM: m/e 538 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,56 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

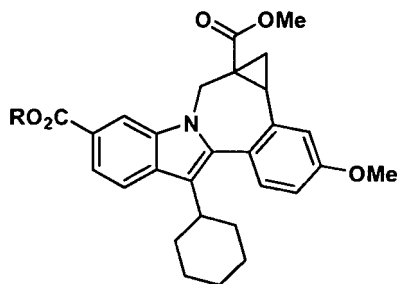
Intermedio 39



Ácido 5-((aminosulfonyl)carbamoyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 5-((aminosulfonyl)carbamoyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,1 mg, 2,0 mmol) en MeOH/THF (1:1, 24 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml). La mezcla de reacción se agitó, se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H<sub>2</sub>O (10 ml) durante 1 h y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío produciendo ácido 5-((aminosulfonyl)carbamoyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (1,05 mg, 2,0 mmol, 98%) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,08 - 0,17 (m, 0,5H), 0,79 - 2,13 (m, 11,5H), 2,65 - 2,94 (m, 2H), 3,44 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 3,85 (s, 3H), 3,96 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 5,20 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 5,40 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 7,17 - 7,46 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 8,44 (s, 0,5H), 11,48 - 13,19 (m, 2H). CLEM: m/e 524 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,51 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Los intermedios 40-44 usan los procedimientos experimentales siguientes hasta que se indique.

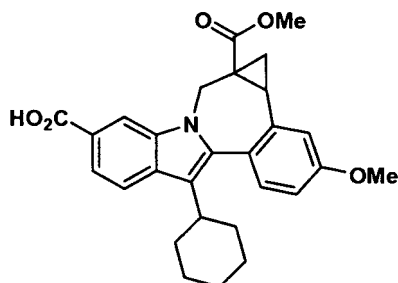
Intermedio 40



Se añadió NaH seco (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anh. (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30-45 min y después se añadió olefina pura (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 a ta y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, y después se secó al aire durante una noche proporcionando 1,15 g de producto en

bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM), proporcionando el compuesto de ciclopropilo deseado en bruto (0,96 g), en forma de un sólido de color blanquecino: CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

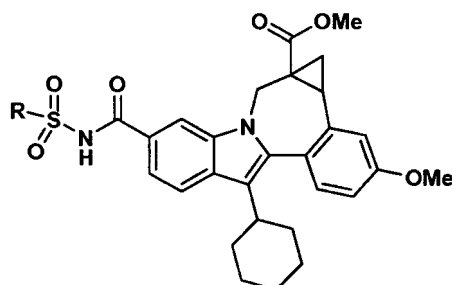
## 5 Intermedio 41



El éster terc-butílico (515 mg, 1 mmol) y TFA (5 ml) en DCM anh. (10 ml) se agitaron a ta hasta que se completó la hidrólisis (8-12 h). El exceso de TFA y DCM se evaporaron a sequedad proporcionando el ácido deseado en formad e un sólido brillante de color beige (0,47 g, 100%). CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

10

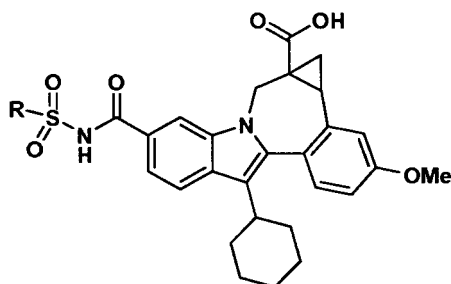
## Intermedio 42



15

Procedimiento general. Una mezcla de ácido (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anh. se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv de sulfamida (R = NR<sub>2</sub>) o sulfonamida (R = alquilo o arilo) y DBU (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC preo. proporcionando el producto.

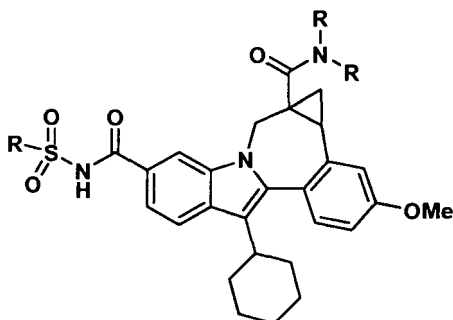
## Intermedio 43



Se hidrolizó resto de éster metílico usando NaOH 1 N en THF-MeOH para proporcionar los ácidos correspondientes.

20

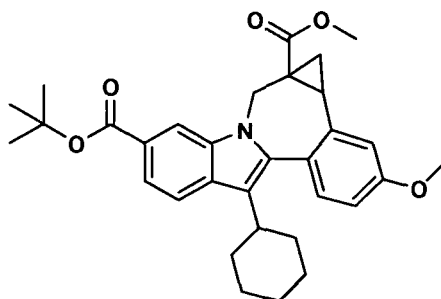
## Intermedio 44



5 Se combinaron derivados de ácido (1 equiv.) con amina (RRNH, 1,2 equiv.), trietilamina (2-3 equiv.) y TBTU (1,3 equiv.) correspondientes en DMF anh. y se agitaron a ta durante 1-2 h hasta que se completó el acoplamiento de amida. Los productos en bruto aislados se purificaron por HPLC prep. proporcionando las amidas deseadas.

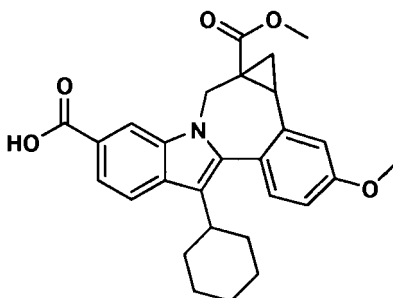
Los intermedios 45-49 descritos a continuación se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: Condiciones de Análisis: Columna: PHENOMENEX-LUNA 3,0 x 50 mm S10; Fase Móvil: (A) metanol-agua 10:90; (B) metanol-agua 90:10; Tampón: TFA al 0,1%; Intervalo de gradiente: B al 0-100%; Tiempo de gradiente: 2 min; Caudal: 4 ml/min; Tiempo de análisis: 3 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: EM (IEN<sup>+</sup>)

## 10 Intermedio 45



Ácido (+/-)-8-Ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, éster *terc-butílico*. CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma rotámeros interconvertibles.

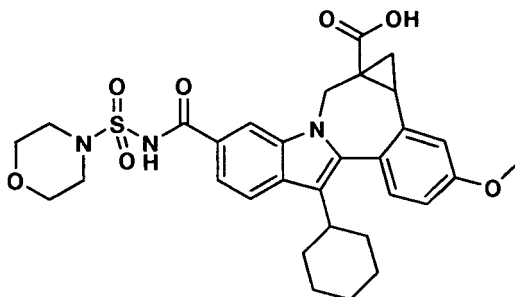
## 15 Intermedio 46



Ácido (+/-)-8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

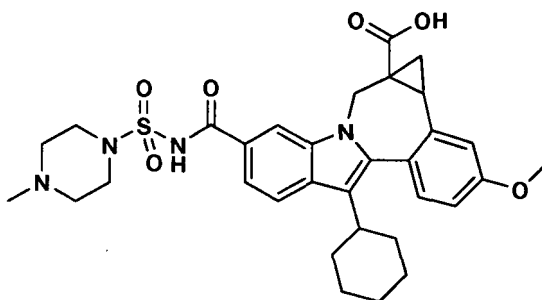


Intermedio 47



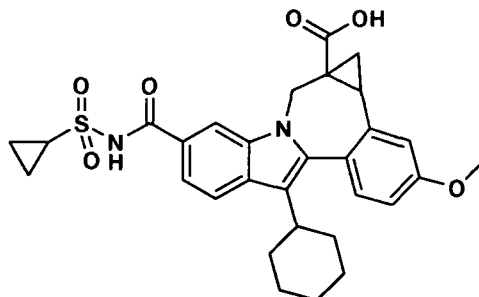
5 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(morfolinosulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxo-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,968 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 48



10 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(4-metilpiperazin-1-il sulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metil-ciclopropil[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal mono TFA como un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,687 min; m/e 607 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 49

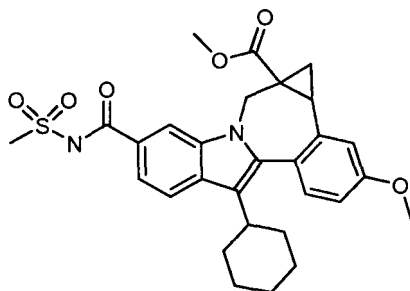


15 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-1,1a,2b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-carboxílico. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Los intermedios 50-60 se analizaron mediante el siguiente procedimiento de CL/EM: % de B inicial: 0; % de B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de parada: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/Ácido trifluoroacético 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/Ácido Trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.

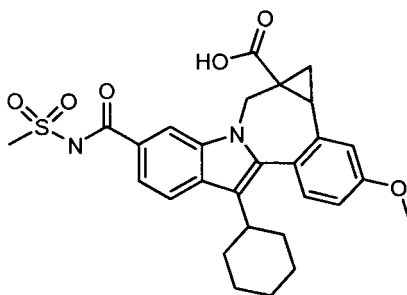
20

## Intermedio 50



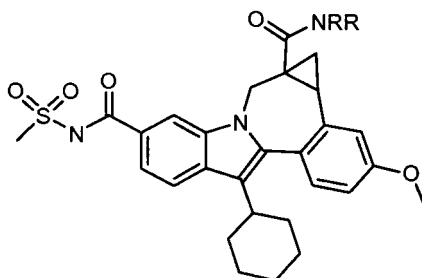
Una mezcla del ácido (1,3 g, 2,83 mmol) y CDI (0,64 g, 3,97 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 50 °C durante 0,5 h, se enfrió y se añadió metilsulfonamida (0,4 g, 4,2 mmol) y DBU (0,264 ml, 1,77 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h y se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl frío 1 N (2 x) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se retiró el disolvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage 40 M) proporcionando el compuesto 1-2 (1,28 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Tiempo de retención de CL-EM: 3,51; EM m/z 537 (M+H). Se observó que el compuesto 1-2 existía en forma de rotámeros interconvertibles. El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (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, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,52 Hz, 1 H), 7,22-7,27 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,31, 1,51 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,81 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

## Intermedio 51



A una solución del éster (1,28 g, 2,4 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (1 N, 12 ml, 12 mmol). Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl frío 1 N y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se retiró el disolvente al vacío proporcionando el ácido en forma de un sólido de color beige (1,20 g, 96%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,46; EM m/z 523 (M+H). Se observó que el ácido existía en forma de rotámeros interconvertibles (~1/1) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D).

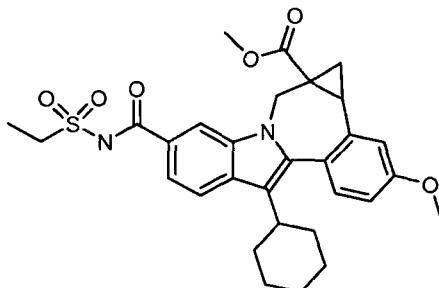
## Intermedio 52



Procedimiento general típico para acoplamiento de amina: A una mezcla del ácido (0,060 g, 0,11 mmol) y una amina secundaria/terciaria que contiene sal de ácido diamin-bisclorhídrico (0,034 g, 0,17 mmol) en DMC (1,5 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (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 y se retiró el disolvente. El residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó

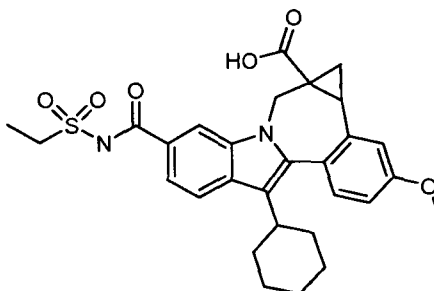
por HPLC prep. para proporcionar una sal de TFA de una amida 1 (0,0378 g, 82%) en forma de sal de TFA que se caracterizó por CL-EM y RMN  $^1\text{H}$ .

Intermedio 53



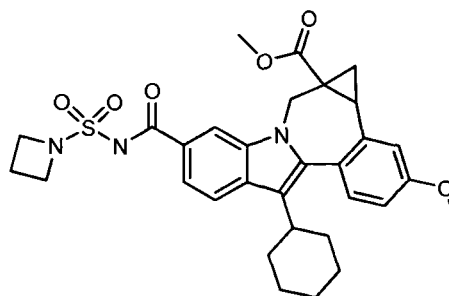
5 El producto se preparó a partir del ácido (0,47 g, 44%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,54; EM m/z 551 (M+H).

Intermedio 54



El producto se preparó (0,43 g, 94%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,49; EM m/z 537 (M+H).

Intermedio 55

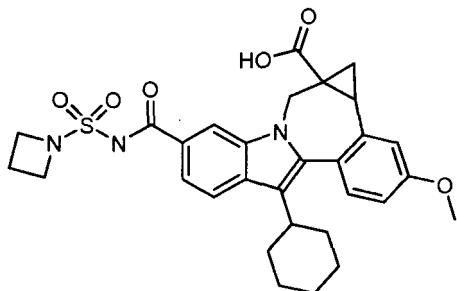


10

EL producto se preparó a partir del ácido (0,96 g, 59%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,58; EM m/z 578 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (3/4). El isómero principal: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  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), 2,752,97 (m, 2 H), 3,44 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,09 (d, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 4 H), 5,41 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 6,92-6,96 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,31, 1,51 Hz, 1 H), 7,84-7,88 (m, 1 H), 8,24 (d, J = 1,51 Hz, 1 H).

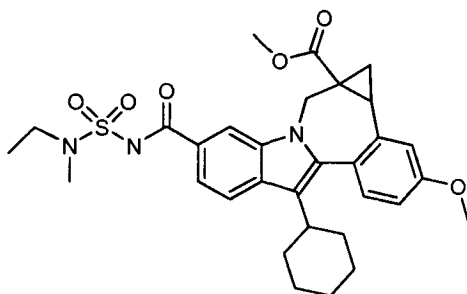
15

## Intermedio 56



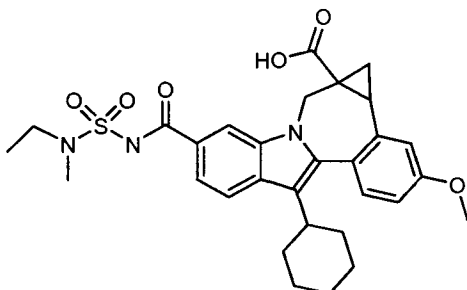
- 5 El producto se preparó (0,93 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,51; EM m/z 564 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (~3/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 0,34-0,42 (m, 1 H), 1,15-2,10 (m, 11 H), 2,22-2,38 (m, 2 H), 2,65-2,78 (m, 1 H), 2,84-2,94 (m, J = 3,02 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,03 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 4,21-4,43 (m, 4 H), 5,34 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 8,56, 2,77 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,52 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

## Intermedio 57



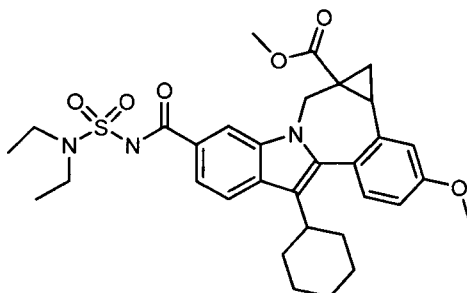
- 10 El producto se preparó a partir del ácido (0,109 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,60; EM m/z 580 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (~5/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 1,16-2,09 (m, 14 H), 2,73-2,93 (m, 2 H), 3,07 (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, 1 H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,88-6,93 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,22-7,29 (m, 1 H), 7,33-7,42 (m, 1 H), 7,82-7,86 (m, 1 H), 8,19 (d, J = 1,51 Hz, 1 H)

## 15 Intermedio 58



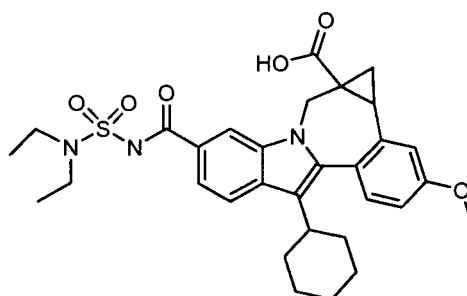
El producto se preparó (0,108 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,55; EM m/z 566 (M+H).

## Intermedio 59

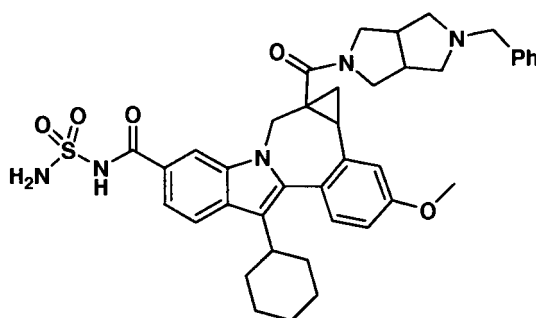


5 El producto se preparó a partir del ácido (0,127 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,64; EM m/z 594 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 1,11-2,13 (m, 18 H), 2,64 (dd, J = 10,07, 6,80 Hz, 1 H), 2,84-2,96 (m, 1 H), 3,34-3,67 (m, 4 H), 3,75 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03-4,10 (m, 1 H), 5,40 (d, J = 15,36 Hz, 1 H), 6,90-6,95 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,21-7,29 (m, 1 H), 7,33-7,39 (m, 1 H), 7,83 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,26 Hz, 1 H).

## Intermedio 60



10 El producto se preparó (0,126 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,57; EM m/z 580 (M+H). Ejemplo 1

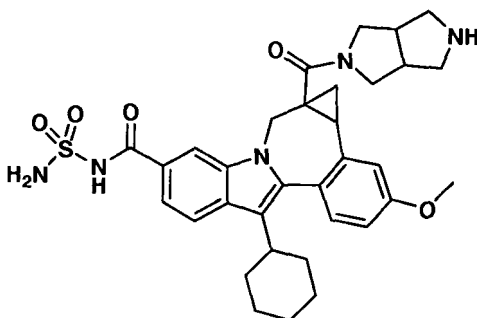


15 *N*-(aminosulfonil)-1a-((5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución agitada de ácido 5-((aminosulfonil) carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (200 mg, 0,38 mmol), 2-benciloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol (100 mg, 0,50 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió HATU (190 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (0,21 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con H<sub>2</sub>O (15 ml) y HCl 1 M (ac.) (1,6 ml) y los precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se disolvieron en MeOH/DMF, se filtraron y se purificaron por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón de NH<sub>4</sub>O 10 mM) produciendo *N*-(aminosulfonil)-1a-((5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa

20 [d]indolo [2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (196 mg, 0,28 mmol, 72%) en forma de un sólido de color blanco. Presentes en forma de una mezcla ~1:3 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,12-0,21 (m, 0,25H), 1,03-2,21 (m, 13,75H), 2,41 - 3,15 (m, 9H), 3,25 - 3,31 (m, 1H), 3,61 (d, J = 15,0 Hz, 0,75H), 3,55 - 3,72 (m, 2H), 3,88 (s, 0,75H), 3,90 (s, 2,25H), 4,12 (d, J = 15,0 Hz, 0,25H), 4,79 (d, J = 15,0 Hz, 0,25H), 5,13 (d, J = 15,0 Hz, 0,75H), 6,98 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,25H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,75H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 0,75H), 7,30 (d, J =

8,4 Hz, 0,25H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 0,75H), 7,34 - 7,44 (m, 5,25H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 0,75H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 0,25H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 0,75H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 0,25H), 7,99 (s, 0,75H), 8,11 (s, 0,25H). CLEM: m/e 708 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,97 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

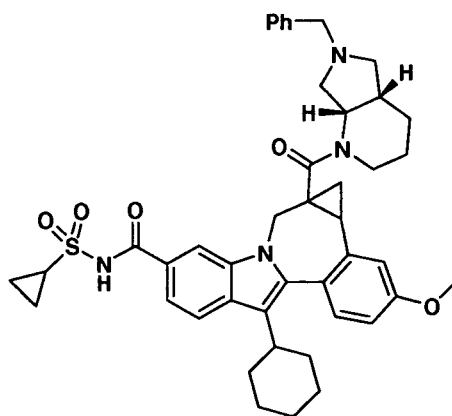
## Ejemplo 2



5

*N*-(aminosulfonyl)-8-ciclohexil-1a-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió Pd al 10%/C (130 mg, 0,12 mmol) a una solución de *N*-(aminosulfonyl)-1a-((5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (175 mg, 0,25 mmol) en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:1, 50 ml). La solución de reacción se enjuagó al vacío con nitrógeno (3 x) y después con hidrógeno (3 x) y se agitó en un agitador Parr a 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante 7 h. La solución se filtró a través de celite y se concentró produciendo *N*-(aminosulfonyl)-8-ciclohexil-1a-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (125 mg, 0,20 mmol, 80%) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:3 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,02-0,05 (m, 0,4H), 0,79-2,29 (m, 9,6H), 2,45-3,77 (m, 12H), 3,85 (s, 1,8H), 3,87 (s, 1,8H), 3,98-4,18 (m, 3H), 4,91 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,18 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,4H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,6H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H) 8,16 (s, 0,6H), 8,33 (s, 0,4H). CLEM: m/e 616 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,06 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

## 20 Ejemplo 3

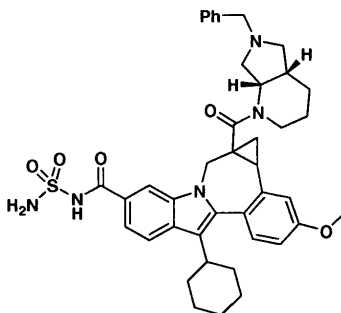


1a-(((4aS,7aS)-6-benzooctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución agitada de ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (32 mg, 0,061 mmol), (4aS,7aS)-6-etilooctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (30 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,05 ml) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (30 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón de NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) produciendo 1a-(((4aS,7aS)-6-bencilooctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (29 mg, 0,04 mmol, 64%) en forma de un sólido de color amarillo claro. Mezcla compleja de diastereómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,93-2,69 (m, 23H), 2,88-3,05 (m, 2H), 3,07-3,25 (m, 2H), 3,29-3,68 (m, 3H), 3,87-3,92 (m, 3H), 4,09-4,53 (m, 3H), 4,69-

30

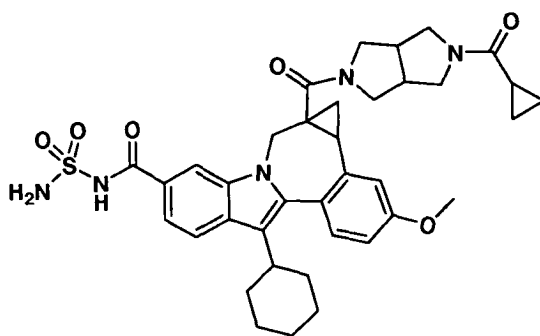
4,84 (m, 1H), 5,03-5,15 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,38-7,53 (m, 5H), 7,65-7,90 (m, 2H), 8,03-8,16 (m, 1H). CLEM: m/e 747 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,25 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

## Ejemplo 4



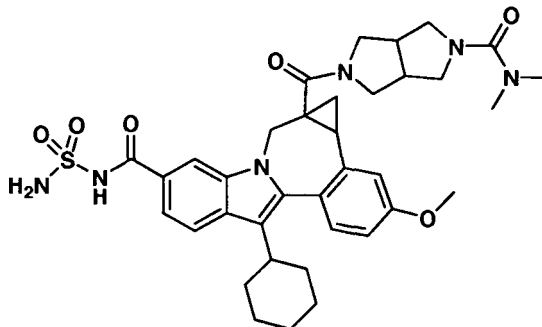
- 5 *rac-N-(aminosulfonyl)-1a-(((4aR,7aR)-6-benzooctahidro-1H-porrol-3,4-b)piridin-1-il)carbonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. A una solución agitada de ácido 5-((aminosulfonyl)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (32 mg, 0,058 mmol), (4aS,7aS)-6-etilooctahidro-1H-pirrol-3,4-b)piridina (30 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,05 ml) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (30 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón de NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) produciendo *rac-N-(aminosulfonyl)-1a-(((4aR,7aR)-6-bencilooctahidro-1H-pirrol-3,4-b)piridin-1-il)carbonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida* (20 mg, 0,03 mmol, 48%) en forma de un sólido de color amarillo claro. Mezcla compleja de diastereómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,16-3,69 (m, 25H), 3,86-3,94 (m, 3H), 4,05-5,09 (m, 5H), 6,97-7,07 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,62-7,73 (m, 1H), 7,77-7,90 (m, 1H), 7,97-8,10 (m, 1H). CLEM: m/e 722 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,06 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

## Ejemplo 5



- 20 *N-(aminosulfonyl)-8-ciclohexil-1a-((5-(ciclopropilcarbonil)hexahidropirrol-3,4-c)pirrol-2(1H)-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. A una solución agitada de N-(aminosulfonyl)-8-ciclohexil-1a-(hexahidropirrol-3,4-c)pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (28 mg, 0,045 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (0,05 ml) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (30 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón de NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) produciendo *N-(aminosulfonyl)-8-ciclohexil-1a-((5-(ciclopropilcarbonil)hexahidropirrol-3,4-c)pirrol-2(1H)-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo [2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida* (20 mg, 0,03 mmol, 65%) en forma de un sólido de color blanco. Presentes en forma de una mezcla compleja de rotámeros y/o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,13-0,22 (m, 0,15H), 0,75-2,28 (m, 15,85H), 2,50-3,86 (m, 13,85H), 3,88-3,94 (m, 3H), 4,17-4,26 (m, 0,15H), 4,83-4,92 (m, 0,15H), 5,10-5,23 (m, 0,85H), 6,97-7,07 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52-7,68 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 0,85H), 8,12-8,19 (m, 0,15H). CLEM: m/e 684 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,30 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

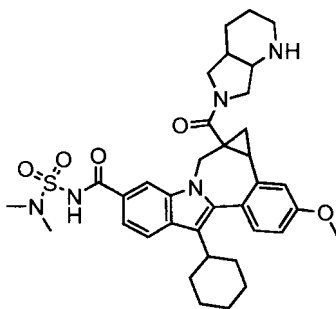
## Ejemplo 6



5 *N*-(aminosulfonil)-8-ciclohexil-1a-((5-(dimetilcarbamoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (29 mg, 0,047 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoil (100 mg, 0,80 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió trietilamina (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón de NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) produciendo *N*-(aminosulfonil)-8-ciclohexil-1a-((5-(dimetilcarbamoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (24 mg, 0,03 mmol, 74%) en forma de un sólido de color blanco. Presentes en forma de una mezcla compleja de rotámeros y/o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,16-0,23 (m, 0,2H), 1,06-3,82 (m, 30,6H), 3,87-3,93 (m, 3H), 4,20 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 4,82-4,90 (m, 0,2H), 5,07-5,20 (m, 0,8H), 6,95-7,06 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,58-7,70 (m, 1H), 7,84-7,93 (m, 1H) 7,95-8,06 (m, 0,8H), 8,17 (s, 0,2H). CLEM: m/e 687 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,26 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

15

## Ejemplo 7

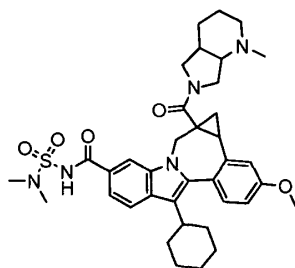


20 *8*-Ciclohexil-*N*-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (180 mg, 0,33 mmol) y octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,40 mmol) en DMF (3 ml) y TEA (0,2 ml) se le añadió HATU (162 mg, 0,43 mmol) en forma de un sólido. La reacción se agitó a ta durante 4 h y después se diluyó con HCl ac. (1,0 N, 1,4 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) mientras se agitaba. EL precipitado de color blanquecino se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó produciendo intermedio en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El intermedio en bruto (300 mg) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) con TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Los disolventes orgánicos volátiles se evaporaron al vacío y el residuo de color amarillo se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo 8-ciclohexil-*N*-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (205 mg, 0,31 mmol, 94%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. Presentes en forma de una mezcla 1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,04-8,28 (m, 0,33H), 7,82-8,02 (m, 1,67H), 7,51-7,66 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95-7,09 (m, 1H), 5,06-5,24 (m, 0,67H), 4,87-5,02 (m, 0,33H), 3,91 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,45 - 4,40 (m, 11H), 1,05-2,40 (m, 16,67H), 0,06-0,32 (m, 0,33H). CLEM: m/e 660 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,91 min.

30

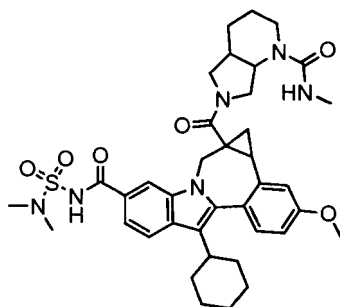


## Ejemplo 8



5 *8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((1-metiloctahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* A una solución de 8-ciclohexil-N-  
 10 *((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida* (50 mg, 0,076 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió formaldehído (37% en H<sub>2</sub>O, 0,03 ml) seguido de cianotriborhidrato (24 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DMF y MeOH, y se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo 8-ciclohexil-N-  
 15 *((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((1-metiloctahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida* (43 mg, 0,064 mmol, 84%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,05-8,30 (m, 0,25H), 7,83-8,04 (m, 1,75H), 7,53-7,66 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, J = 8,42 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,96-7,09 (m, 1H), 5,04-5,27 (m, 0,75H), 4,86-5,03 (m, 0,25H), 3,91 (s, 3H), 3,03 (s, 6H), 2,47-4,32 (m, 13H), 0,96-2,43 (m, 16,75H), 0,03-0,31 (m, 0,25H). CLEM: m/e 674 (M+H) +, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,89 min.

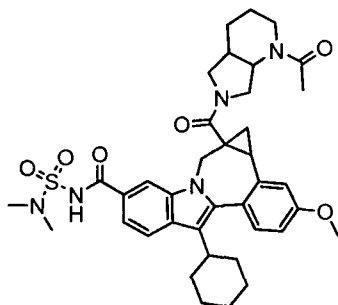
## 15 Ejemplo 9



20 *8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((1-metilcarbamoil)octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* A una solución de 8-ciclohexil-N-  
 25 *((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida* (50 mg, 0,076 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió isocianatometano (13 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF y MeOH y se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo 8-ciclohexil-N-  
 30 *((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((1-metilcarbamoil)octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida* (20 mg, 0,028 mmol, 37%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,11-8,16 (m, 0,2H), 7,85-8,00 (m, 1,8H), 7,53-7,66 (m, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,27- 7,38 (m, 1H), 7,18- 7,24 (m, J = 2,6 Hz, 1H), 7,06- 6,96 (m, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 15,0 Hz, 0,8H), 4,75-4,92 (m, 0,2H), 4,34-4,53 (m, 0,8H), 4,17 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 3,91 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,79-3,86 (m, 8H), 2,77 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,35-2,50 (m, 0,5H), 0,98-2,33 (m, 16,5H), 0,54-0,67 (m, 0,5H), -0,64- -0,47 (m, 0,5H). CLEM: m/e 717 (M+H)+, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 2,15 min.

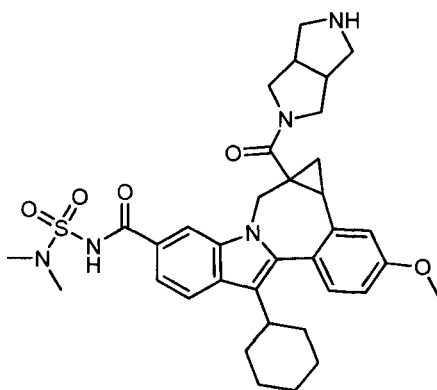
30

## Ejemplo 10



5 *1a-((1-Acetiloctahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* A una solución de 8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-a-(octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (40 mg, 0,061 mmol) y ácido acético glacial (37 mg, 0,62 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,13 ml) se le añadió HATU (116 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con DMF y MeOH, y se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo dos conjuntos de productos: Par de racemato A (producto que se eluye en primer lugar), 1a-((1-acetiloctahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (13 mg, 0,018 mmol, 30%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,86-8,15 (m, 2H), 7,55-7,72 (m, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, J = 8,4, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 6,98-7,08 (m, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09-5,22 (m, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65-4,79 (m, 0,6H), 4,22-4,36 (m, 0,4H), 3,91 (s, 3H), 3,03 (s, 6H), 2,80-4,17 (m, 8H), 1,96 (s, 1,2H), 1,95 (s, 1,8H), 0,95-2,27 (m, 17,4H), -0,24- -0,04 (m, 0,6H). CLEM: m/e 702 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 2,08 min. Par de racemato B (producto que se eluye en segundo lugar), 1a-((1-acetiloctahidro-6H-pirrol[3,4-b] piridin-6-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16 mg, 0,023 mmol, 38%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: m/e 702 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 2,14 min.

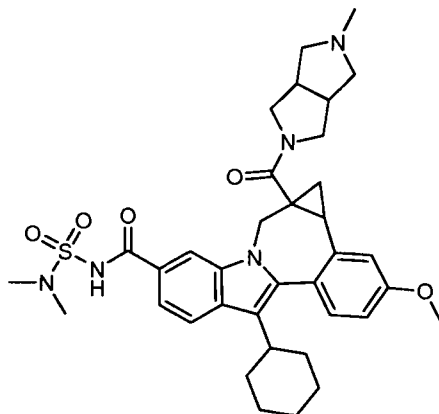
## 20 Ejemplo 11



25 *rac-8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-1a-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.* A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (180 mg, 0,33 mmol) y 2-benciloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (80 mg, 0,40 mmol) en DMF (3 ml) y TEA (0,2 ml) se le añadió HATU (162 mg, 0,43 mmol) en forma de un sólido. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y después se añadieron con agitación HCl ac. (1,0 N, 1,4 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml). El precipitado de color blanquecino resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó produciendo un intermedio en bruto en forma de un sólido de color amarillo. Este intermedio en bruto (296 mg) se disolvió en MeOH/EtOAc/EtOH 95%, para esta solución, se añadió Pd al 10%-C (catalítico). La mezcla se agitó vigorosamente en H<sub>2</sub> a 0,34 MPa (50 psi) a ta durante 1 día, después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo *rac-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-1a-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-*

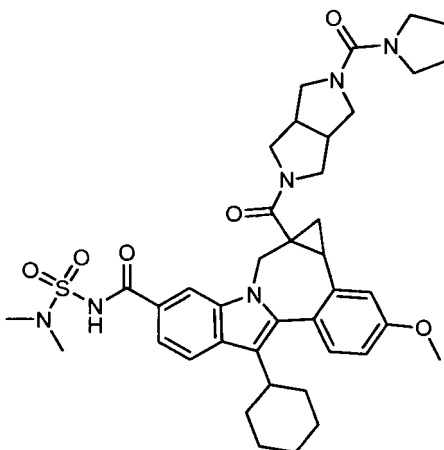
11-metoxi-1,1-a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (163 mg, 0,25 mmol, 77%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. Presentes en forma de una mezcla 2:7 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,12 (s a, 0,22H), 7,99 (s a, 0,78H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 0,78H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 0,22H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,22H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,78H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 0,78H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 0,22H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,78H), 7,00 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,22H), 5,15 (d, J = 15,4 Hz, 0,78H), 4,84 - 4,90 (m, 0,22H), 4,20 (d, J = 15,4 Hz, 0,22H), 3,92 (s, 0,66H) 3,90 (s, 2,34H), 3,62 (d, J = 15,4 Hz, 0,78H), 3,03 (s, 6H), 2,51 - 4,03 (m, 12H), 1,06-2,21 (m, 11,78H), 0,13 - 0,19 (m, 0,22H). CLEM: m/e 646 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,88 min.

## Ejemplo 12



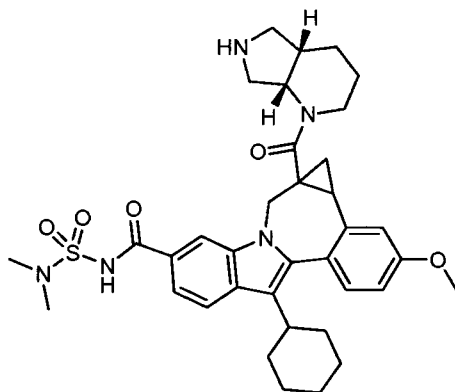
8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de rac-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-1a-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (40 mg, 0,062 mmol) en MeOH (1 ml) y formaldehído (37% en H<sub>2</sub>O, 0,03 ml) se le añadió cianotriborhidrato sódico (24 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DMF y MeOH y se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo 8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (34 mg, 0,052 mmol, 83%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. Presentes en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,85-8,20 (m, 2H), 7,61 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 1H), 6,95-7,08 (m, 1H), 5,18 (d, J = 15,0 Hz, 0,8H), 4,93 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 4,21 (d, J = 15,4 Hz, 0,2H), 3,92 (s, 0,6H), 3,91 (s, 2,4H), 3,66 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 3,04 (s, 1,2H), 3,03 (s, 4,8H), 2,46-4,20 (m, 15H), 1,04-2,25 (m, 11,8H), 0,15-0,25 (m, 0,2H). CLEM: m/e 660 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,86 min.

## Ejemplo 13



5 *8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-((5-(1-pirrolidinilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il) carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. A una solución de rac-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-1a-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (40 mg, 0,062 mmol) en THF (1 ml), se le añadió gota a gota cloruro de pirrolidin-1-carbonilo (0,02 ml), seguido de la adición de TEA (0,04 ml). La reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con DMF y MeOH, y se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo 8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-((5-(1-pirrolidinilcarbonil) hexahidropirrol [3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (31 mg, 0,042 mmol, 67%) en forma de un sólido de color amarillo. Presentes en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,14 (s, 0,2H), 7,84 - 8,03 (m, 1,8H), 7,51-7,65 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 0,8H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,2H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,8H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,2H), 5,13 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 4,80-4,91 (m, 0,2H), 4,22 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 4,00 (s, 1,6H), 3,91 (s, 0,6H), 3,90 (s, 2,4H), 3,02 (s, 1,2H), 3,01 (s, 4,8H), 1,70 - 3,83 (m, 25,2H), 1,08 -1,64 (m, 5,8H), 0,10 - 0,18 (m, 0,2H). CLEM: m/e 743 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 2,19 min.

15 Ejemplo 14

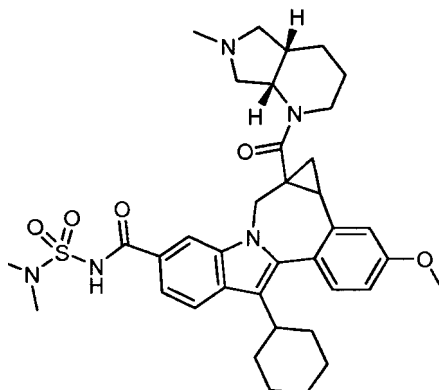


20 *rac-8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-((4aR,7aR)-octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (180 mg, 0,33 mmol) y diclorhidrato de rac-(4aS,7aS)-6-benciloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (114 mg, 0,40 mmol) en DMF (3 ml) y TEA (0,2 ml) se le añadió HATU (162 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después se añadieron con agitación HCl ac. (1,0 N, 1,3 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó, produciendo un intermedio en bruto en forma de un sólido de color naranja. Este intermedio en bruto (270 mg) se disolvió en MeOH/EtOAc/EtOH al 95% y a esta solución se le añadió Pd al 10%-C (catalítico).

25 La mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de H<sub>2</sub> (0,34 MPa (50 psi)) a ta durante 16 h y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo rac-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-((4aR,7aR)-octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (142 mg, 0,22 mmol, 66%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. Presentes en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,85-8,12 (m, 2H), 7,52-7,65 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 1H), 3,92 (s, 0,6H), 3,89-3,92 (m, 2,4H), 3,04 (s, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,40-5,18 (m, 12H), 0,98-2,25 (m, 15,8H), 0,15-0,27 (m, 0,2H). CLEM: m/e 660 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,92 min.

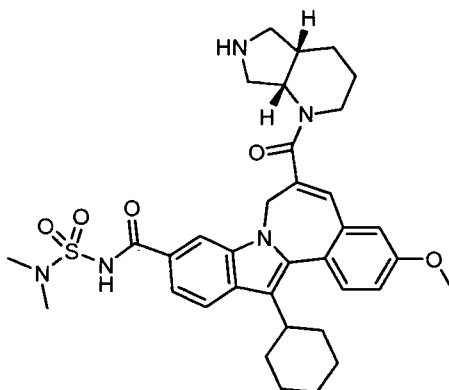
30

## Ejemplo 15



5 *rac*-8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-(((4aR,7aR)-6-metiloctahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución de *rac*-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-(((4aR,7aR)-octahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (40 mg, 0,061 mmol) y formaldehído (37% en H<sub>2</sub>O, 0,03 ml) en MeOH (1 ml) se le añadió cianotriborhidrato sódico (24 mg, 0,38 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DMF y MeOH, y se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo *rac*-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-(((4aR,7aR)-6-metiloctahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (36 mg, 0,053 mmol, 88%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. Presentes en forma de una mezcla 1:9 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,84-8,12 (m, 2H), 7,51 - 7,65 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 3H), 3,02-3,06 (m, 6H), 2,23-5,33 (m, 15H), 1,01-2,22 (m, 15,9H), 0,15-0,26 (m, 0,1H). CLEM: m/e 674 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,92 min.

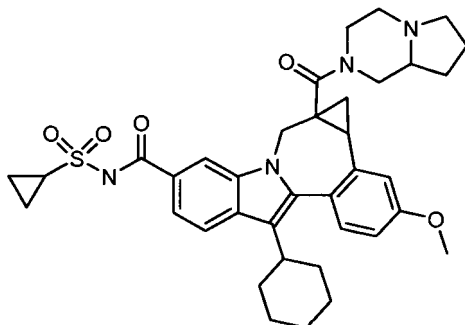
## Ejemplo 16



20 *13*-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-3-metoxi-6-((4aS,7aS)-octahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida. A una solución de ácido 13-ciclohexil-10-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (178 mg, 0,33 mmol) y diclorhidrato de (4aS,7aS)-6-benciloctahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridina (114 mg, 0,40 mmol) en DMF (3 ml) y TEA (0,2 ml) se le añadió HATU (162 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después se añadieron HCl ac. (1,0 N, 1,3 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) con agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó produciendo un intermedio en bruto en forma de un sólido de color naranja. Este intermedio en bruto (260 mg) se disolvió en MeOH/EtOAc/EtOH 95% y a esta solución se le añadió Pd al 10%-C (catalítico). La mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de H<sub>2</sub> (0,34 MPa (50 psi)) a ta durante 16 h, después se filtraron a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo 13-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-3-metoxi-6-((4aS,7aS)-octahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida (129 mg, 0,20 mmol, 61%) en forma de un sólido de color

amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 1H), 6,91 - 7,00 (m, 1H), 4,99 - 5,22 (m, 1H), 4,24 - 4,54 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,03 (s, 6H), 2,75-4,02 (m, 8H), 1,12-2,47 (m, 16H). CLEM: m/e 646 (M+H)<sup>+</sup>, Columna C, Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,93 min.

## 5 Ejemplo 17

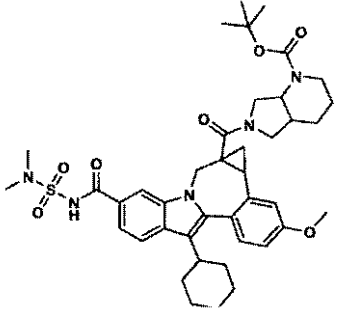
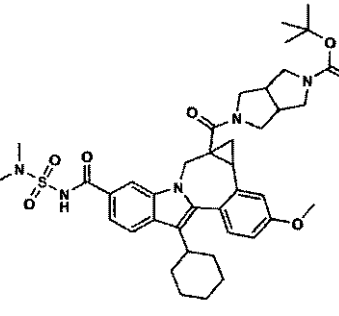
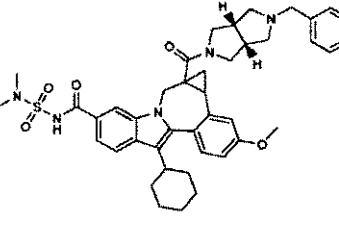
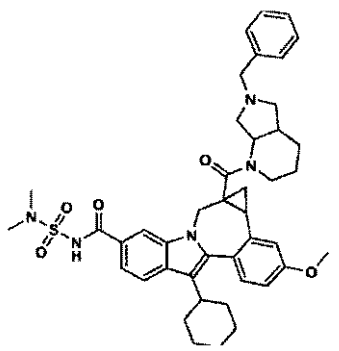
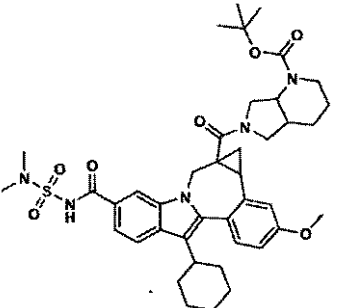


(+/-) 8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(1-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H-ii))-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-c][2]benzazepin-5-carboxamida. Una sal TFA del producto se preparó en un procedimiento similar a partir del ácido 7-1 (0,062 g, 0,11 mmol), por un procedimiento similar al que se h descrito en 1-1 (0,063 g, 73%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,05; EM m/z 657 (M+H). El producto se analizó por el siguiente procedimiento de CL/EM: % de B inicial: 0; % de B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de parada: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.

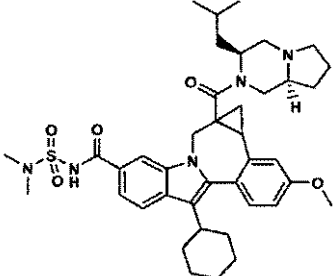
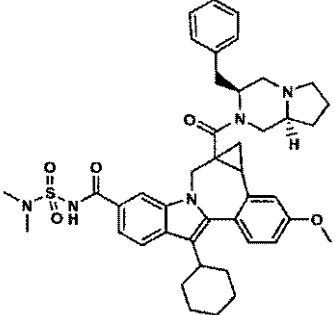
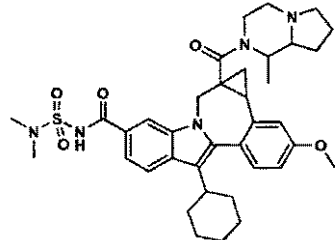
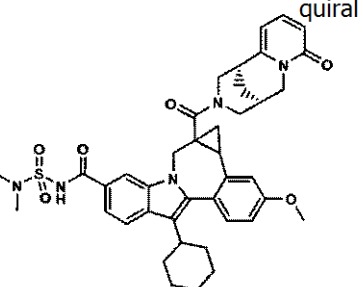
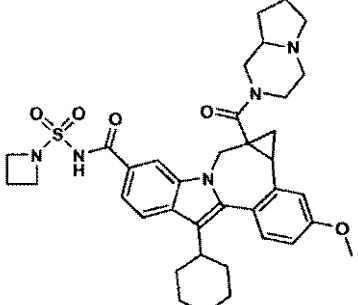
Los procedimientos generales posteriores procedimientos experimentales que siguen hasta que se indique. El ácido (0,055 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF seca y le siguió la adición de HATU (0,083 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,083, 1,5 equiv.). La solución se agitó durante 2 minutos y se añadió en su interior amina preponderada (0,083 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 h y se purificó por HPLC prep. Procedimientos de gradiente de HPLC: Procedimiento A: Columna: Agilent SB CN 4,6 x 100 mm, 3,5 um; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH al 10 mM, ACN; Procedimiento B: Columna: Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm 5 um C 18; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH 10 mM, ACN; Procedimiento C: Columna: Waters x-Bidge C18 150 x 4,6 mm 5 micras; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH 10 mM, ACN; Procedimiento D: Columna: Waters Xbridge 2,1 x 50 mm 5 um C 18; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH 10 mM, ACN.

Estructura	Tiempo de ret., de HPLC [min]	Pureza de HPLC [%]	Masa indicada de EM	Procedimiento de HPLC
	4,89	100	660,4	Procedimiento A

(cont.)

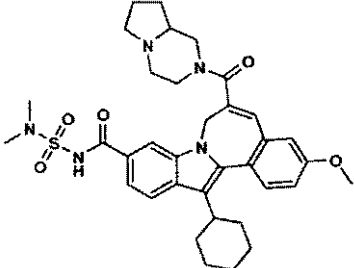
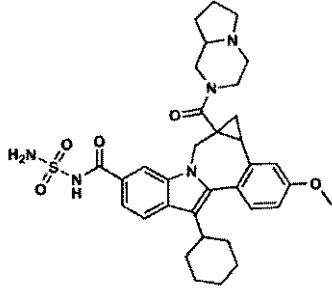
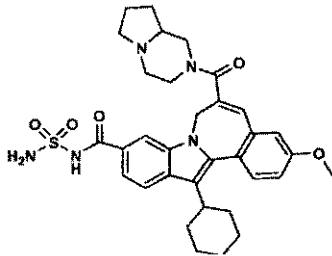
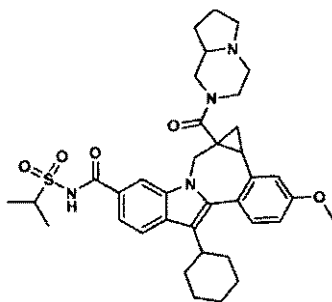
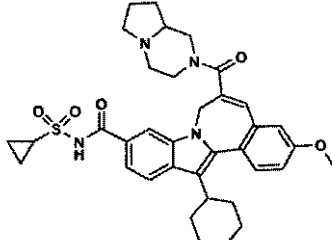
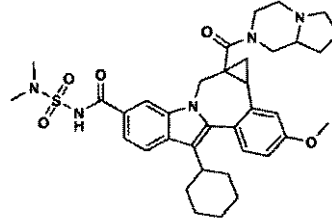
Estructura	Tiempo de ret., de HPLC [min]	Pureza de HPLC [%]	Masa indicada de EM	Procedimiento de HPLC
	5,07	100	760,39	Procedimiento A
	5,16	95,3	746,42	Procedimiento A
	5,42	100	736,42	Procedimiento A
	5,94	100	750,45	Procedimiento A
	5,38	100	760,42	Procedimiento A

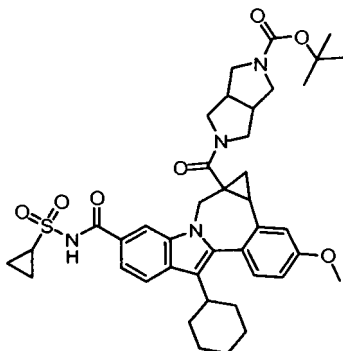
(cont.)

Estructura	Tiempo de ret., de HPLC [min]	Pureza de HPLC [%]	Masa indicada de EM	Procedimiento de HPLC
	8,88	100	716,41	Procedimiento B
	8,87	100	750,4	Procedimiento B
	7,22	96,4	674,34	Procedimiento B
	6,11	100	724,33	Procedimiento B
	8,3	98,1	672,23	Procedimiento C



(cont.)

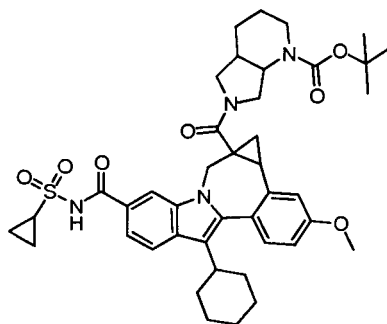
Estructura	Tiempo de ret., de HPLC [min]	Pureza de HPLC [%]	Masa indicada de EM	Procedimiento de HPLC
	2,65	98,2	646,75	Procedimiento E
	2,33	100	631,79	Procedimiento D
	7,61	100	618,14	Procedimiento D
	6,26	100	659,22	Procedimiento D
	2,26	100	642,76	Procedimiento D
	2,43	100,0	660,41	Procedimiento D



**5-((8-Ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]**

**benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.** Se añadió HATU (270 mg, 0,71 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (300 mg, 0,55 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,66 mmol) en DMF (5 ml) y TEA (0,3 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó produciendo un sólido en bruto de color amarillo (476 mg). Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O a una solución transparente de este material en bruto disuelto en MeOH y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración, se aclaró con MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 y se secó produciendo 5-((8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)

hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (212 mg, 0,29 mmol, 52%) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros se presenta en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm δ 8,15-8,08 (m, 0,2H), 8,00-7,82 (m, 1,8H), 7,69-7,51 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 5,11 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 4,25 - 4,14 (m, 0,2H), 3,92 (s, 0,6H), 3,90 (s, 2,4H), 3,81-0,73 (m, 38,8H), 0,17-0,06 (m, 0,2H). CLEM: m/e = 743 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 2,24 min, (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90% - TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de Gradiente = 2 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 5 ml /min).

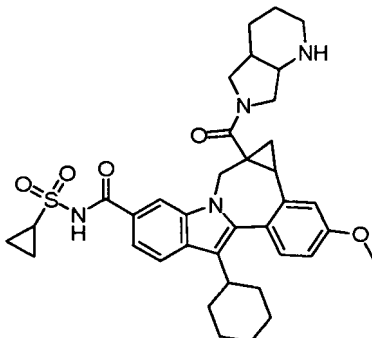


**6-((8-Ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]**

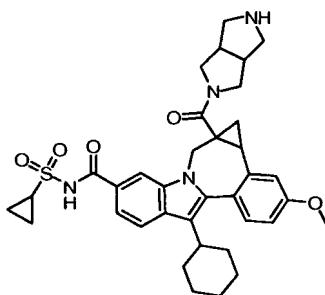
**benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo.** Se añadió HATU (180 mg, 0,47 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (200 mg, 0,36 mmol) y octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,44 mmol) en DMF (4 ml) y TEA (0,2 ml), y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) a la mezcla y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó produciendo un sólido en bruto de color amarillo (285 mg). Después, este material en se trituró con MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 y se secó produciendo 6-((8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidro-ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-

carboxilato de *tert*-butilo (257 mg, 0,34 mmol, 95%) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,16-7,84 (m, 2H), 7,70-7,52 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 1H), 5,28-5,04 (m, 0,8H), 4,56-4,25 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 0,2H), 3,91 (s, 3H), 3,83-2,70 (m, 7H), 2,43-0,54 (m, 32,8H), -0,17- -0,37 (m, 0,2H). CLEM: m/e = 757 (M+H)<sup>+</sup>,

tiempo de retención = 2,28 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%- H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10% - TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de Gradiente = 2 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 5 ml /min).



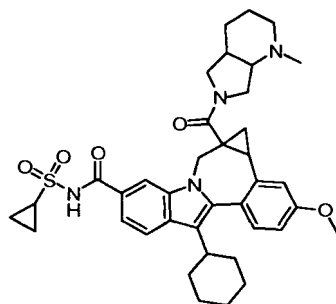
- 5 **8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridm-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol) a una solución en agitación de 6-((8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidro-ciclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-il)carbonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo 87 (231 mg, 0,305 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O produciendo 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida en bruto con TFA (257 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. Una porción (16 mg, 6,2%) de este producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo el producto, 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (11,7 mg, 0,018 mmol, 95%), en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,24 (s, 0,1H), 8,12 (s, 0,2H), 8,04 - 7,86 (m, 1,7H), 7,68-7,53 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10-6,96 (m, 1H), 5,23-4,82 (m, 1H), 4,44-2,46 (m, 12H), 3,92, 3,91 (s, s, 3H), 2,43-1,03 (m, 20,7H), 0,85-0,67 (m, 0,1H), 0,33-0,11 (m, 0,2H). CLEM: m/e = 657 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,38 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90% - TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 4 ml /min).



- 25 **8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-1a-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol) se añadió a una solución en agitación de 5-((8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-di-hidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin(2H)-il)carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (203 mg, 0,273 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O produciendo 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-1a-(hexahidropirrolo[3,4-c] pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida en bruto con TFA (240 mg, 0,373 mmol) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Una porción del material en bruto (26 mg, 11%) se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%), produciendo 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonyl)-1a-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (13,9 mg, 0,022 mmol, 74%) en forma de un sólido

de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta como una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,16-8,11 (m, 0,2H), 8,01 (s a, 0,8H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 5,16 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 4,25-4,16 (m, 0,2H), 4,01 -2,47(m, 14H), 3,92 (s, 0,6H), 3,91 (s, 2,4H), 2,23- 1,06 (m, 16,8H), 0,22-0,10 (m, 0,2H).

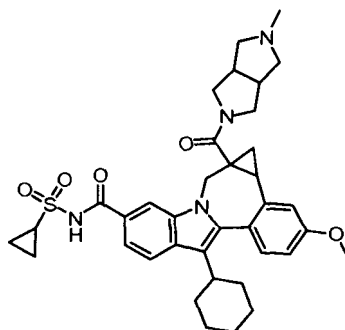
5 CLEM: m/e = 643 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,30 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10% - TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 4 ml /min).



10 **8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((1-metiloctahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]mdolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió cianoborohidruro sódico (19,13 mg, 0,304 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (40 mg, 0,061 mmol) y formaldehído (0,025 ml, 0,30 mmol) en MeOH (1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y DMF, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo el producto, 8-ciclohexil-N (ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((1-metiloctahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (21,8 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 53%), en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,29-8,04 (m, 0,3H), 8,04-7,85 (m, 1,7H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 5,23-5,07 (m, 0,7H), 4,99-4,83 (m, 0,3H), 4,45-2,46 (m, 15H), 3,91 (s, 3H), 2,25-0,98 (m, 19,7H), 0,31-0,05 (m, 0,3H). CLEM: m/e = 671 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,37 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%- H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%- H<sub>2</sub>O 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100; Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 4 ml/min).

15

20

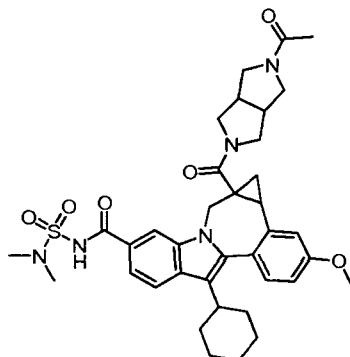


25 **8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((5-metilhexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió cianoborohidruro sódico (20 mg, 0,31 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1a-(hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (40 mg, 0,062 mmol) y formaldehído (0,023 ml, 0,31 mmol) en MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH y DMF, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%), produciendo 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((5-metilhexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (23,9 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 59%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,09-8,22 (m, 0,2H), 8,01 (s, 0,8H), 7,87-7,99 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,23-7,17

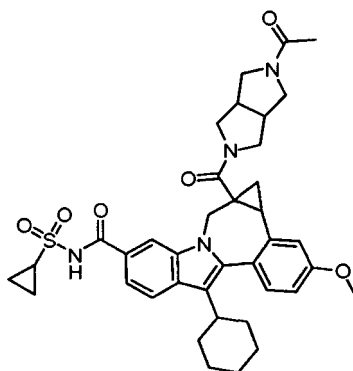
30

35

(m, 1H), 7,07-6,96 (m, 1H), 5,15 (d, J = 15,37 Hz, 0,8H), 4,97-4,82 (m, 0,2H), 4,24-2,44 (m, 17H), 3,92, 3,90 (s, s, 3H), 2,21-1,01 (m, 15,8H), 0,23-0,12 (m, 0,2H). CLEM: m/e = 657 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,31 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%- H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 4 ml /min).

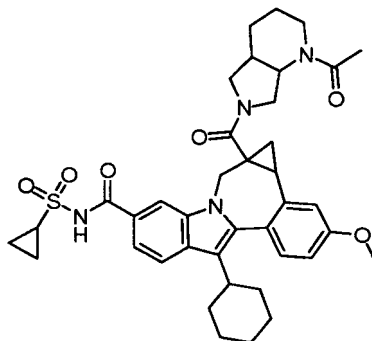


**1a-((5-Acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió HATU (46 mg, 0,12 mmol) a una solución en agitación de rac-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-1a-((3aR,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (60 mg, 0,093 mmol) y ácido acético (7 ml, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,05 ml, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo 1a-((5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (45 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 70%) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta como una mezcla ~1:6 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,10 (s, 0,15H), 8,00-7,84 (m, 1,85H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 5,19-5,04 (m, 0,85H), 4,92-4,74 (m, 0,15H), 4,29-2,46 (m, 12H), 3,91 (s, 0,45H) 3,90 (s, 2,55H), 3,01 (s, 6H), 2,24-1,06 (m, 15,85H), 0,18- -0,05 (m, 0,15H). CLEM: m/e = 688 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 2,05 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100; Tiempo de Gradiente = 2 min, Tiempo de parada 1 min, Caudal = 5 ml /min).



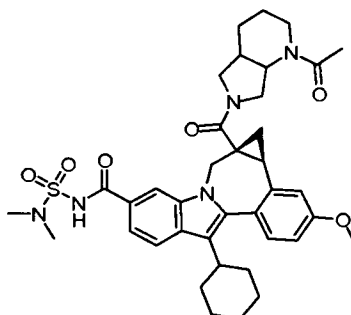
**1a-((5-Acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió HATU (54 mg, 0,14 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1a-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (70 mg, 0,11 mmol) y ácido acético (8,0 ml, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,06 ml, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo el producto, 1a-((5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (49,5 mg,

0,072 mmol, rendimiento del 66%), en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta en forma de una mezcla 1:6 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,11 (s, 0,15H), 7,96 (s, 0,85H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,64- 7,54 (m, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 15,0, 5,9 Hz, 0,85H), 4,90-4,75 (m, 0,15H), 4,25-2,42 (m, 12H), 3,91 (s, 0,45H), 3,90 (s, 2,55H), 2,27- 1,06 (m, 20,85H), 0,18 - 0,07 (m, 0,15H). CLEM: m/e = 685 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 2,05 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de Gradiente = 2 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 5 ml /min).

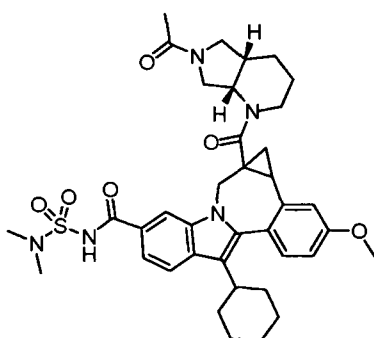


10 **1a-((1-Acetyloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió HATU (53 mg, 0,14 mmol) a una solución en agitación de 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-(octahidro- 6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (70 mg, 0,11 mmol) y ácido acético (8 ml, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,06 ml, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h.

15 La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo el primer diastereómero racémico que se eluye de 1a-((1-acetyloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (17,5 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 24%) en forma de un sólido de color amarillo claro y el segundo diastereómero racémico que se eluye (24,5 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 33%) en forma de un sólido de color amarillo claro. Primer diastereómero racémico que se eluye: Se presenta en forma de una mezcla ~1:5 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,10 (s, 0,84H), 8,05 - 7,83 (m, 1,16H), 7,73-7,51 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,07-3,95 (m, 1H), 5,22-5,01 (m, 1H), 4,82-4,61 (m, 0,84H), 4,37-3,97 (m, 1,16H), 3,92 (s, 0,48H), 3,91 (s, 2,52H), 3,84-2,77 (m, 7H), 2,30-0,93 (m, 25,16H), 0,25- -0,26 (m, 0,84H). CLEM: m/e = 699 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,72 min (Columna: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, Longitud de onda = 220, Caudal = 4 ml /min, Tiempo de Gradiente = 4 min, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de parada = 5 min). Segundo diastereómero racémico que se eluye: Presentes en forma de una mezcla ~1:5 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,15-8,09 (m, 0,15H), 8,02 - 7,85 (m, 1,85H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 1H), 5,19 (d, J = 15,00 Hz, 0,85H), 4,79-3,97 (m, 1,15H), 3,91 (s, 3H), 3,86 - 2,52 (m, 9H), 2,46 - -0,67 (m, 25H). CLEM: m/e = 699 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,85 min (Columna: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, Longitud de onda = 220, Caudal = 4 ml /min, Tiempo de Gradiente = 4 min, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de parada = 5 min).

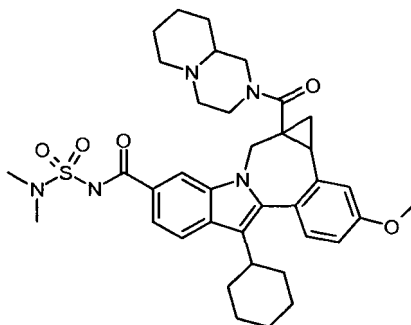


**(1aR,12bS)-1a-((1-Acetiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió HATU (143 mg, 0,377 mmol) a una solución en agitación de (1aR,12bS)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-(octahidro-6H-pirrolo[3,4-0]piridin-6-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (160 mg, 0,290 mmol) y octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,377 mmol) en DMF (3 ml) y TEA (0,16 ml, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y HCl ac. (1,0 N, 1,2 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó con HCl ac. (8 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró dando un sólido de color amarillo (299 mg). Se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) a una solución de este sólido (220 mg, 74%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se trató con NaHCO<sub>3</sub> ac. y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración, se aclaró con EtOAc, H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó produciendo un sólido de color blanquecino (172 mg). Se añadió HATU (143 mg, 0,376 mmol) a una suspensión en agitación de este sólido de color blanco (172 mg, 100%) y ácido acético (0,03 ml, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) y TEA (0,2 ml, 1,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%) produciendo el primer diastereómero que se eluye de (1aR,12bS)-1a-((1-Acetiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b] piridin-6-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (84 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 46%) en forma de un sólido de color amarillo claro y el segundo diastereómero que se eluye (84 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 46%) en forma de un sólido de color amarillo claro. Cada compuesto se aisló en forma de un solo enantiómero. Primer diastereómero que se eluye (un sólo enantiómero): Se presenta en forma de una mezcla ~1:6 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,10 (s, 0,85H), 8,02 - 7,84 (m, 1,15H), 7,70 - 7,51 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,06- 6,94 (m, 1H), 5,21 - 5,00 (m, 1H), 4,84-4,62 (m, 1H), 4,47-2,74 (m, 8H), 3,92 (s, 0,45H), 3,90 (s, 2,55H), 3,02 (s, 6H), 2,30 - 0,92 (m, 20,15H), 0,22 - - 0,24 (m, 0,85H). CLEM: m/e = 702 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,69 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C 18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100; Tiempo de gradiente = 4 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 4 ml/min). Segundo diastereómero que se eluye (un sólo enantiómero): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,16-7,86 (m, 2H), 7,67-7,54 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,08-6,95 (m, 1H), 5,22 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,00-4,68 (m, 1H), 4,56-2,58 (m, 8H), 3,91 (s, 3H), 3,03 (s, 6H), 2,39- -0,70 (m, 21H). CLEM: m/e = 702 (M+H)<sup>+</sup> tiempo de retención = 3,81 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um, Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100; Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 4 ml/min).

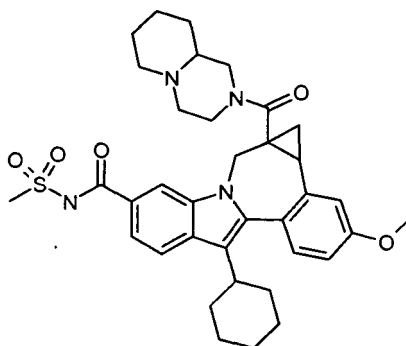


**1a-((4aS,7aS)-6-Acetyl-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió HATU (37,5 mg, 0,099 mmol) a una solución en agitación de rac-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-((4aR,7aR)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (50 mg, 0,076 mmol) y ácido acético (0,01 ml, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,05 ml, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O-MeOH con tampón TFA al 0,1%) produciendo el producto, 1a-(((4aS,7aS)-6-acetyl-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (35 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 66%), en forma de un sólido de color amarillo claro. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros y se presenta en forma de una mezcla 1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,11-8,05 (m, 0,25H), 8,03-7,84 (m, 1,75H), 7,66-

7,52 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 5,14-4,61 (m, 2H), 4,20 - 2,45 (m, 16H), 3,91 (s, 0,75H), 3,90 (s, 2,25H), 2,25-0,98 (m, 18,75H), 0,27-0,13 (m, 0,25H). CLEM: m/e = 702 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 3,88 min (Columna = (2) Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 um; Disolvente A = MeOH al 10% - H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100  
5 Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de parada = 1 min, Caudal = 4 ml /min).



**8-Ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-11-metoxi-1a-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió HATU (36 mg, 0,094 mmol) se añadió a una solución en agitación de ácido (40 mg, 0,073 mmol) y octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (20 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (0,06 ml, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (~1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Xterra Prep MS C18 5u 30 x 100 mm, Eluyente A: acetonitrilo al 5%/agua con acetato amónico 10 mM, Eluyente B: acetonitrilo al 95%/agua con acetato amónico 10 mM, Caudal: 42 ml/min, gradiente lineal de 15%; Eluyente B al 100%, Eluyente B durante 15 min) produciendo 8-ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-11-metoxi-1a-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (38,5 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H parcial (protones aromáticos) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86-7,10 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,43 - 7,64 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,96 (s a, 0,4H), 7,99 (s a, 0,6H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,97 min; m/z 672 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS, equipado con una columna Phenomenex-Luna 10 u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector de UV-Vis SPD-10AV, a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0% /disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de parada de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

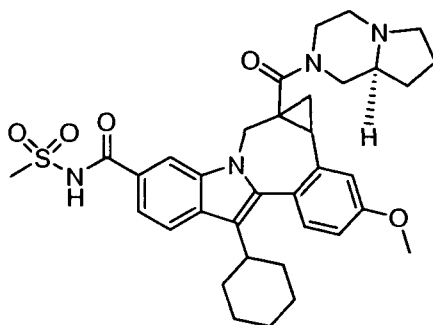


**8-Ciclohexil-11-metoxi-N-(metilsulfonil)-1a-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** Se añadió HATU (38 mg, 0,10 mmol) a una solución en agitación de ácido (40 mg, 0,077 mmol) y octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (21 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (0,06 ml, 0,4 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (~1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Xterra Prep MS C 18 5u 30 x 100 mm, Eluyente A:

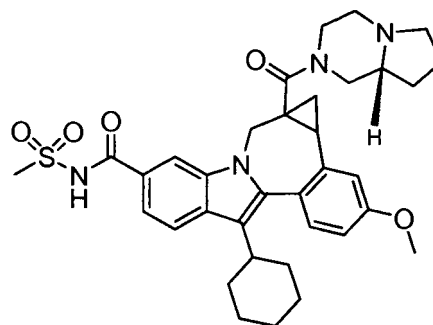


5 acetonitrilo al 5%/agua con acetato amónico 10 mM, Eluyente B: acetonitrilo al 95%/agua con acetato amónico 10 mM, Caudal: 42 ml/min, gradiente lineal de Eluyente B al 15% a Eluyente B al 100% durante 15 min) produciendo 8-ciclohexil-11-metoxi-N-(metilsulfonyl)-1a-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (36,2 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 73%) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. Presentes en forma de una mezcla ~1:3 de rotámeros o atropisómeros y una mezcla ~1:1 de diastereómeros. RMN <sup>1</sup>H parcial (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,36 (s, 3H), 3,84 (s, 0,75H), 3,84 (s, 2,25H), 6,81 - 7,09 (m, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 1H), 7,46 - 7,78 (m, 1,2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 0,38H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 0,38H), 7,97 (s a, 0,75H), 8,01 (s a, 0,25H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,22 min; m/z 643 (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10 u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente del disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de parada de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

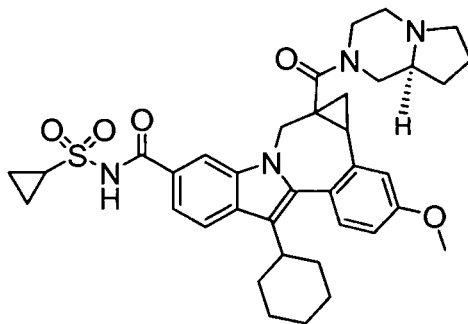
20 Todos los compuestos en los siguientes ejemplos se analizaron usando los siguientes procedimientos de CLEM hasta que se indique: procedimiento de CLEM 1: % de B inicial: 0, % de B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de parada: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5; Procedimiento de CLEM 2: tiempo de retención de CL-EM: 4,163; EM m/z 516 (M+H). %de B inicial: 0, % de B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de parada: 5 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.



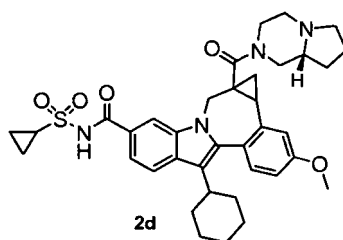
25 **(+/-)-8-ciclohexil-N-metilsulfonyl-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-((S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-carbonil) cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 2,961 ; EM m/z (M+H) 631.



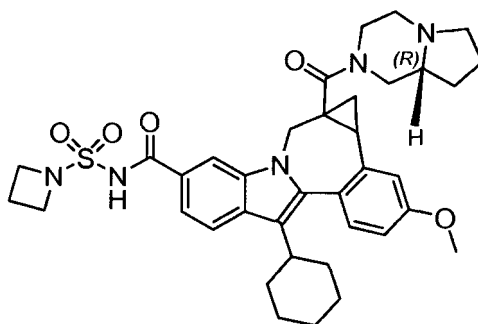
30 **(+/-)-8-ciclohexil-N-metilsulfonyl-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-((R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-carbonil) cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir del ácido y (R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 2,958; EM m/z (M+H) 631.



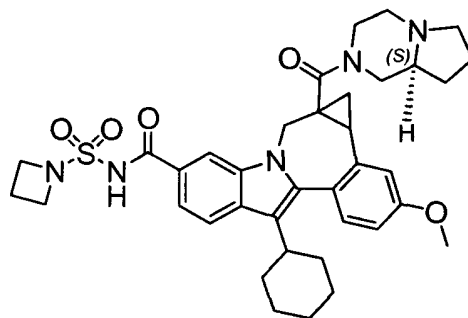
5 **(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-((S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir de del ácido y (S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. Tiempo de retención de CLEM: 3,028; EM m/z (M+H) 657.



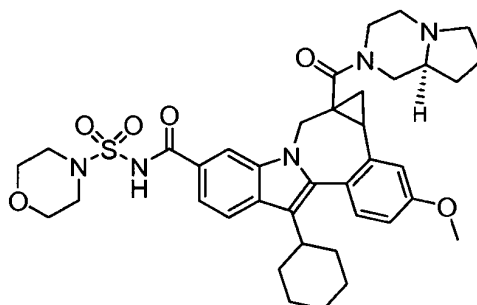
10 **(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-((R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir del ácido y (R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. tiempo de retención de CLEM: 3,035 min; EM m/z (M+H) 657.



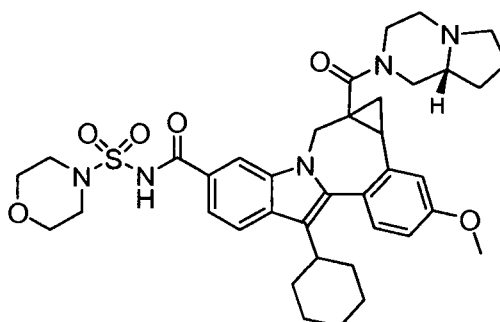
15 **(+/-)-8-ciclohexil-N-(azetidín-1-ilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-((R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir de del ácido y (R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. Tiempo de retención de CLEM: 3,048 min; EM m/z (M+H) 672. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13-1,64 (m, 7 H) 1,68-1,87 (m, 3 H) 1,88-2,14 (m, 6 H) 2,28 (d, J = 7,30 Hz, 3 H) 2,43-2,76 (m, 8 H) 2,84-3,03 (m, 1 H) 3,10-3,32 (m, 1 H) 3,44-3,79 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,27 (dd, J = 14,48, 7,18 Hz, 5 H) 5,02-5,21 (m, 0 H) 6,91-7,00 (m, 1 H) 7,04-7,14 (m, 1 H) 7,26-7,32 (m, 1 H) 7,90 (d, J = 8,81 Hz, 2 H).



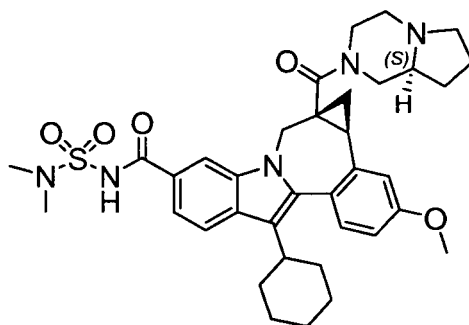
5 **(+/-)-8-Ciclohexil-N-(azetidin-1-ilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(S)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir de del ácido y (S)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. Tiempo de retención de CLEM 3,110 min; EM m/z (M+H) 672. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 - 1,60 (m, 7 H) 1,67-1,86 (m, 3 H) 1,87-2,13 (m, 5 H) 2,18-2,36 (m, 3 H) 2,55-2,70 (m, 1 H) 2,84-2,99 (m, 2 H) 3,08-3,32 (m, 1 H) 3,56-3,75 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,92-4,39 (m, 9 H) 4,67-4,81 (m, 1 H) 5,01-5,26 (m, 1 H) 6,89-7,02 (m, 1 H) 7,03-7,14 (m, 1 H) 7,28-7,37 (m, 1 H) 7,40-7,76 (m, 1 H) 7,81-8,04 (m, 2 H).



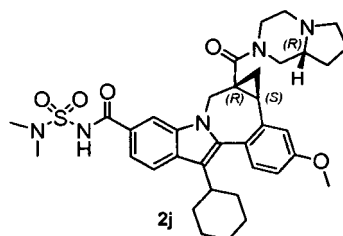
10 **(+/-)-8-ciclohexil-N-(morfolinosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(S)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir del compuesto, el ácido y (S)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,056 min; EM m/z (M+H) 702.



15 **(+/-)-8-ciclohexil-N-(morfolinosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(R)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir del ácido y (R)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal de TFA. Procedimiento de CLEM 1: Tiempo de retención de CL-EM: 3,048; EM m/z (M+H) 702.



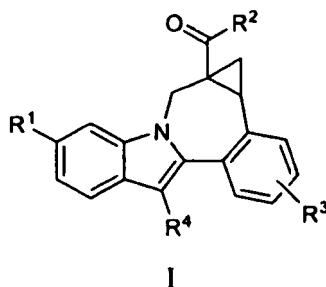
5 **8-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir del ácido y (S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal de TFA. Tiempo de Retención de CL-EM 3,051 min; EM m/z (M+H) 660. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15-1,62 (m, 7 H) 1,62-1,88 (m, 3 H) 1,86-2,33 (m, 8 H) 2,45-2,81 (m, 2H) 2,82-2,99 (m, 2H) 3,02 (s, 6 H) 3,07-3,79 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 4,01-4,93 (m, 2 H) 5,13 (d, J = 15,11 Hz, 0 H) 6,96 (dd, J = 8,56, 2,52 Hz, 1 H) 7,03-7,13 (m, 1 H) 7,26-7,32 (m, 1 H) 7,69 (s a, 1 H) 7,81-8,01 (m, 2 H).



10  
15 **8-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó a partir del ácido y (R)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina, se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,015 min; EM m/z (M+H) 660, Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97-1,65 (m, 7 H) 1,68-1,84 (m, 3 H) 1,86-2,34 (m, 8 H) 2,36-2,99 (m, 6H) 3,04 (s, 6 H) 3,18 (dd, 1H) 3,38-3,58 (m, 1 H) 3,69 (d, J = 15,11 Hz, 1H) 3,89 (s, 3 H) 4,00 - 4,19 (m, 0 H) 4,63-4,90 (m, 1 H) 5,01-5,25 (m, 1 H) 6,97 (dd, J = 8,69, 2,64 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,57 (s a, 1 H) 7,90 (dd, J = 18,51, 8,44 Hz, 2 H).

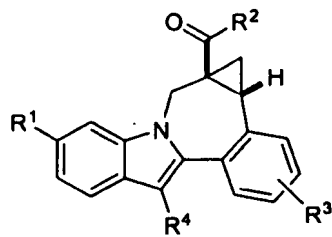
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

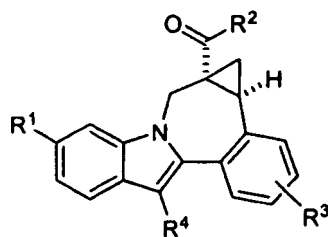


en la que:

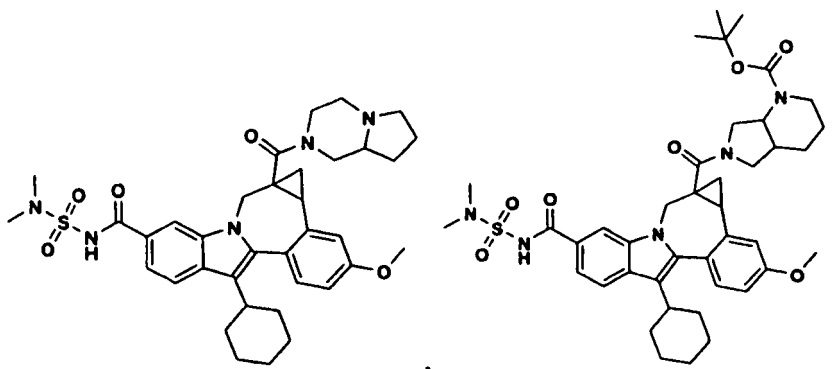
- 5         $R^1$  es  $\text{CO}_2R^5$  o  $\text{CONR}^6R^7$ ;  
 $R^2$  es una diamina bicíclica [4.4.0], [4.3.0] o [3.3.0] en la que dos átomos de carbono del sistema de anillo se han reemplazado con nitrógenos y la diamina bicíclica está unida al carbonilo a través de un nitrógeno y está sustituida con 0-2 sustituyentes  $R^8$ ;  
 $R^3$  es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, benciloxi o alcoxi;  
10         $R^4$  es cicloalquilo;  
 $R^5$  es hidrógeno o alquilo;  
 $R^6$  es hidrógeno, alquilo, alquil $\text{SO}_2$ , cicloalquil $\text{SO}_2$ , haloalquil $\text{SO}_2$ ,  $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$  o  $(R^{11})\text{SO}_2$ ;  
 $R^7$  es hidrógeno o alquilo;  
15         $R^8$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, (cicloalquil)carbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo,  $(R^{12})$ carbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo;  
 $R^9$  es hidrógeno o alquilo;  
 $R^{10}$  es hidrógeno o alquilo;  
 $R^{11}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino; y  
20         $R^{12}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;  
en la que alquilo significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada compuesto de 1 a 6 carbonos; alquenilo significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace; cicloalquilo significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos; alcoxi y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros de cadena lineal o ramificada compuestos de 1 a 6 carbonos para el resto alquilo; y haloalquilo y haloalcoxi incluyen todos los isómeros halogenados desde alquilo monohalo sustituido a alquilo perhalo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25        2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $\text{CONR}^6R^7$ ;  $R^6$  es alquil $\text{SO}_2$ , cicloalquil $\text{SO}_2$ , haloalquil $\text{SO}_2$ ,  $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$  o  $(R^{11})\text{SO}_2$ ; y  $R^7$  es hidrógeno.
- 30        3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es una diamina bicíclica [4.3.0] o [3.3.0] unida al carbonilo a través de un nitrógeno y está sustituido con 0-2 sustituyentes  $R^8$ .
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es hidrógeno.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es metoxi.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^4$  es ciclohexilo.
- 35        7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^6$  es  $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$  o  $(R^{11})\text{SO}_2$ .
8. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.

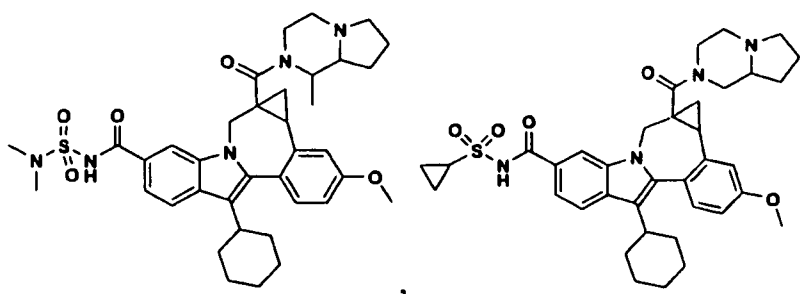
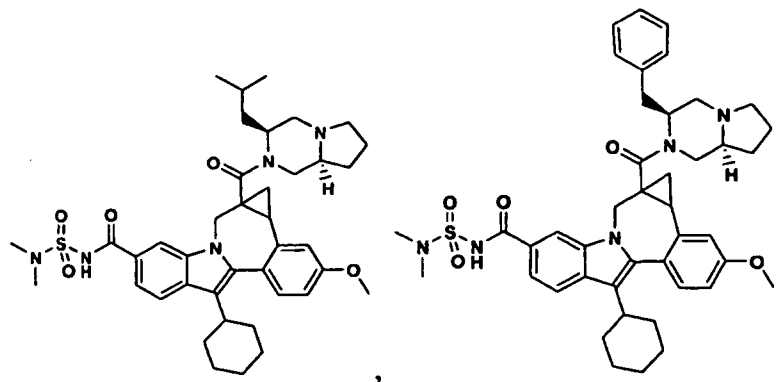
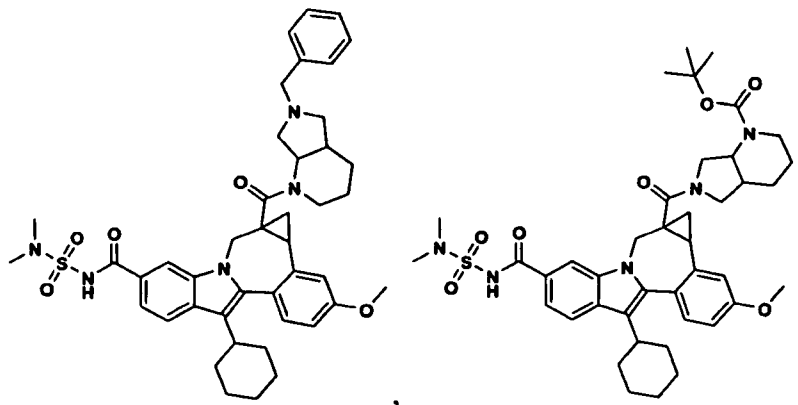
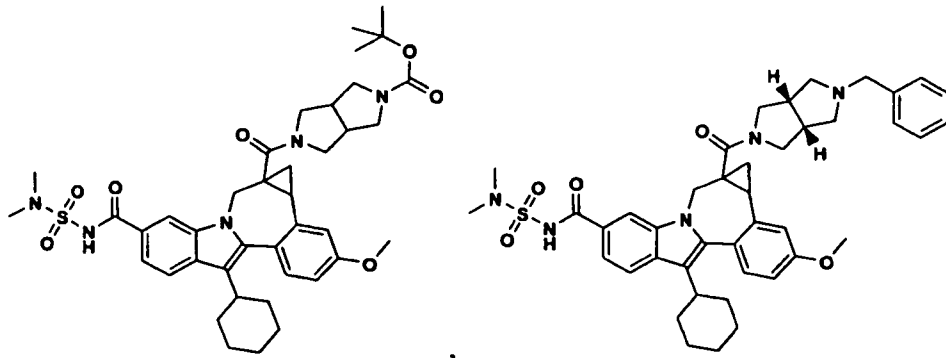


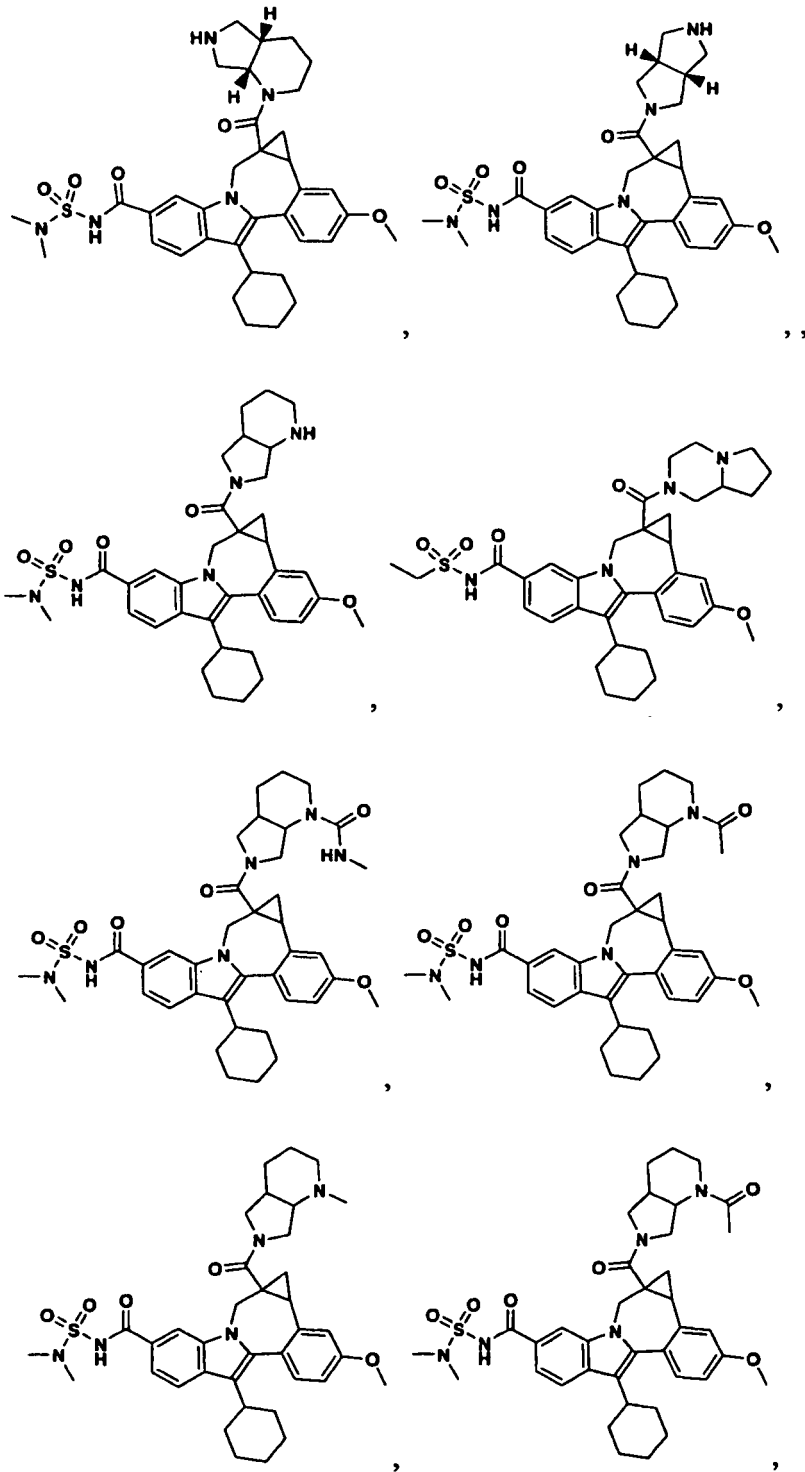
9. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



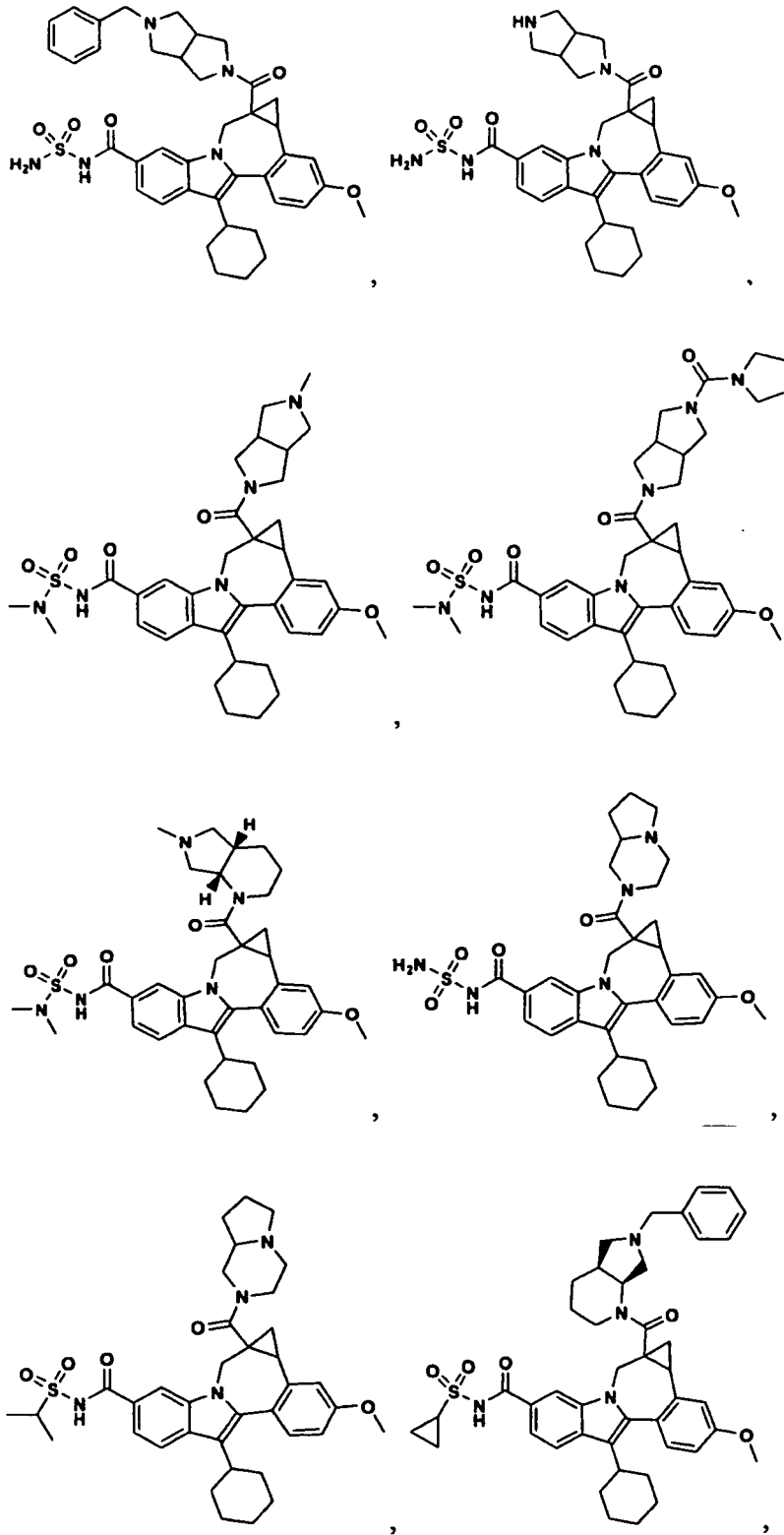
10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

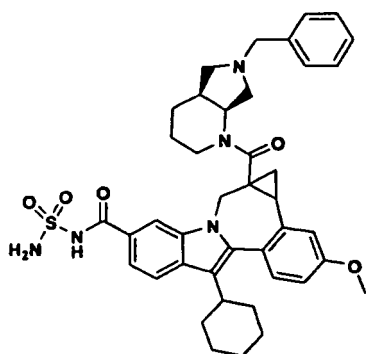




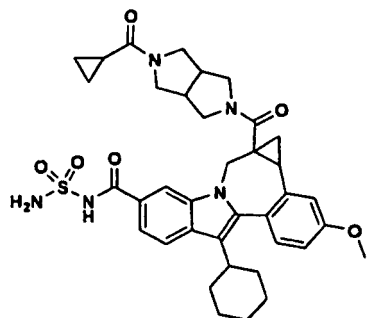




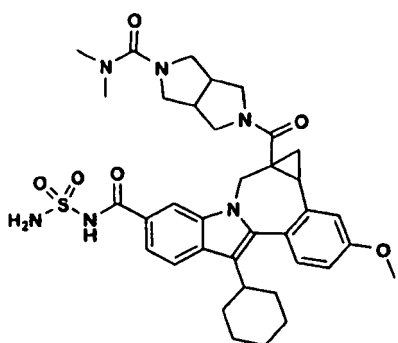




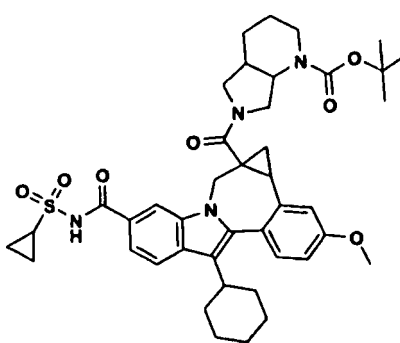
,



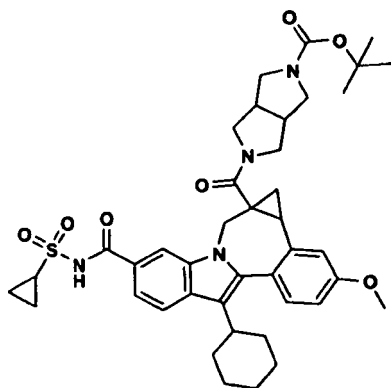
,



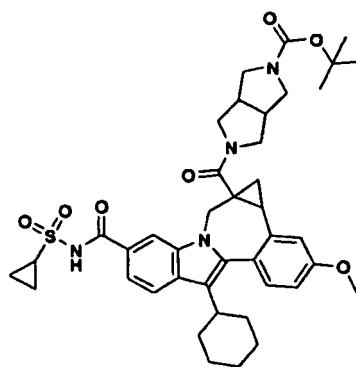
,



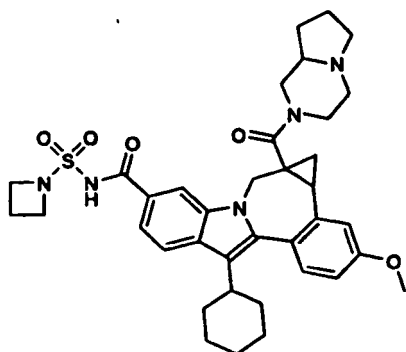
,



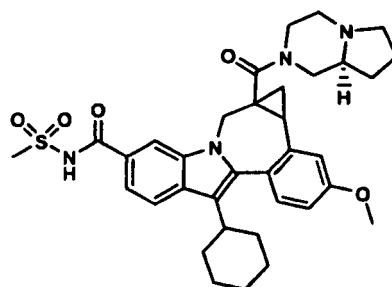
,



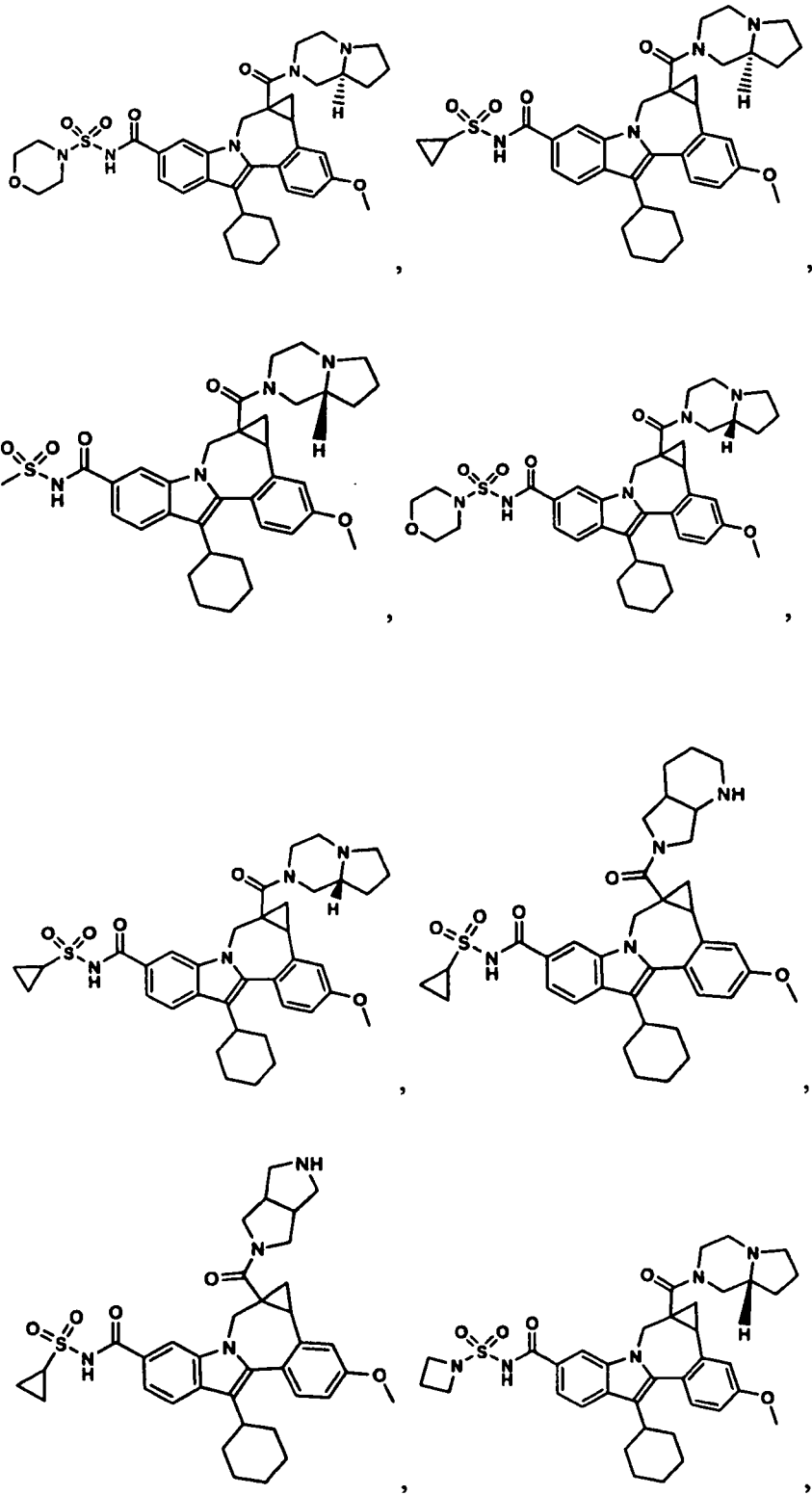
,

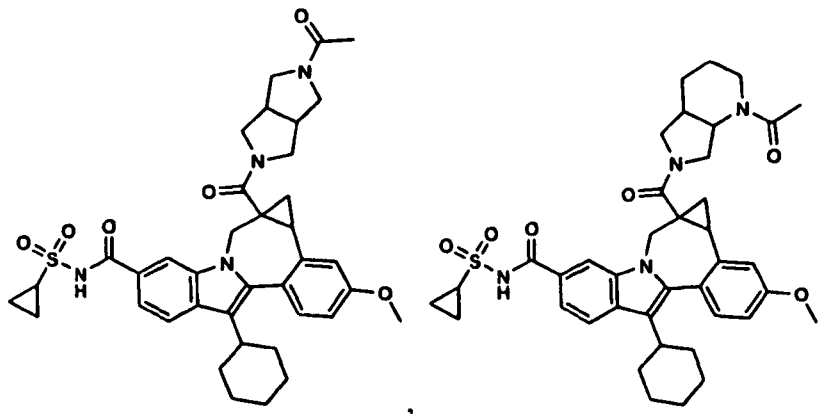
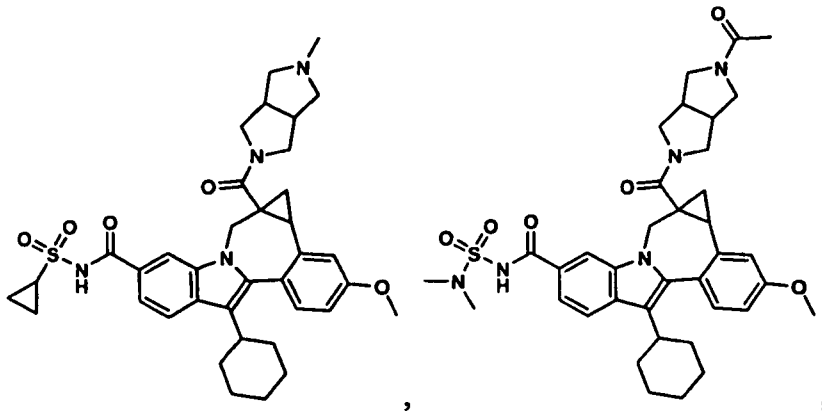
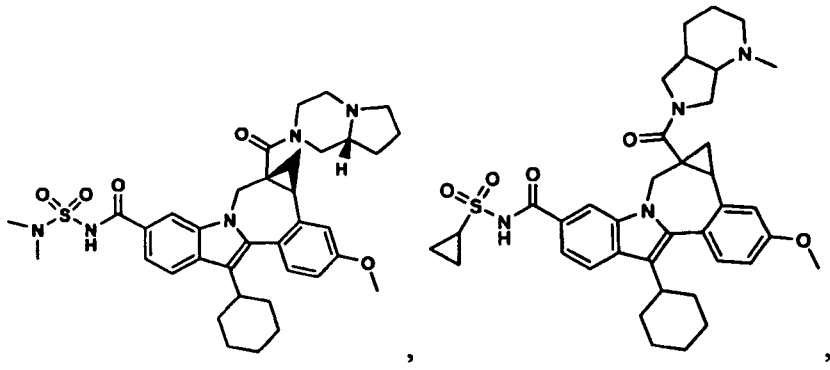
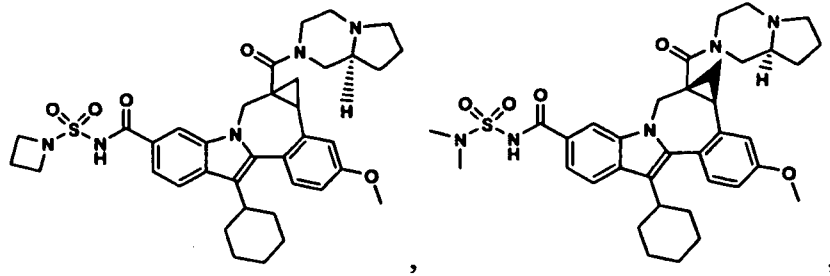


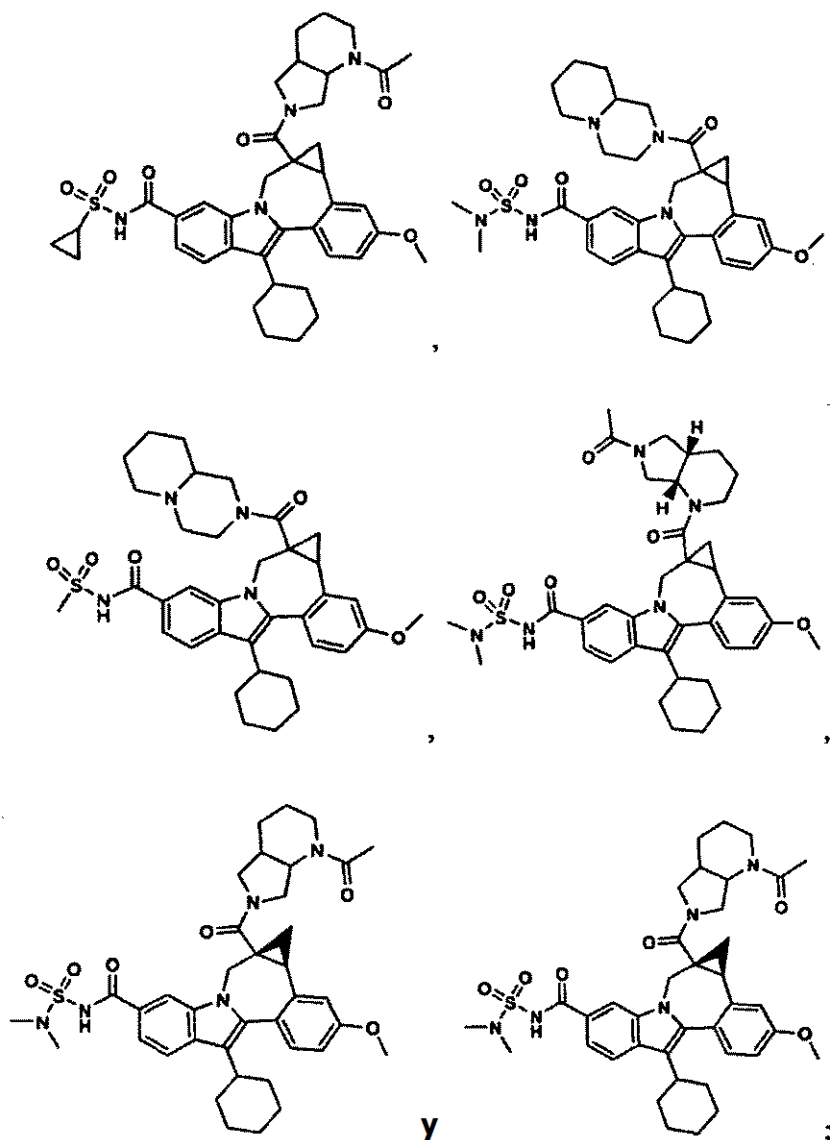
,



,







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 12. La composición de la reivindicación 11 que adicionalmente comprende al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa de VHC, inhibidores de serina proteasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de la proteína NS4B de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores del ensamblaje de VHC, inhibidores de la salida de VHC, inhibidores de la proteína NS5A de VHC, inhibidores de la proteína NS5B de VHC e inhibidores del replicón de VHC.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un procedimiento para tratar una infección de hepatitis C.

- 15 14. El compuesto de la reivindicación 13 que comprende adicionalmente el uso de al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa de VHC, inhibidores de serina proteasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de la proteína NS4B de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores del ensamblaje de VHC, inhibidores de la salida de VHC, inhibidores de la proteína NS5A de VHC, inhibidores de la proteína NS5B de VHC e inhibidores del replicón de VHC.