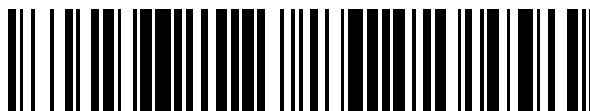


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 065**

51 Int. Cl.:
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07874300 .2**
96 Fecha de presentación: **20.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2209789**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2010**

54 Título: **INHIBIDORES DE INDILOBENZAZEPINA CONDENSADA CON CICLOPROPILO DE LA NS5B DEL VHC.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.02.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 05843-4000, US**

72 Inventor/es:
**BENDER, John A.;
DING, Min;
GENTLES, Robert G. y
HEWAWASAM, Piyasena**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 065 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de indolobenzazepina condensada con ciclopropilo de la NS5B del VHC

Antecedentes de la invención

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

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

A lo largo del genoma del VHC hay una heterogeneidad considerable dentro de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos codificada. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos del VHC difieren en su distribución por todo el mundo y la significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo elusiva a pesar de los numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos sobre la patogenicidad y la terapia.

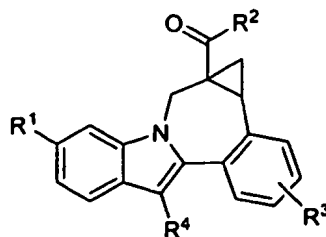
El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) es llevada a cabo por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde la unión entre NS2 y NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región del extremo N de NS3 (también denominada en el presente documento proteasa NS3) y actúa de mediadora de todas las posteriores escisiones cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión de NS3 y NS4A, como en trans, para el resto de los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar varias funciones, ya sea actuando de cofactor para la proteasa NS3 como ayudando en la localización en la membrana de NS3 y otros componentes de las replicasas víricas. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los acontecimientos de procesamiento, lo que potencia la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente 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; y DeFrancesco y Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242).

Los documentos US 2008/0146537, WO 2007/136982, WO 2008/112473 y US 2007/0060565 divulgan compuestos de indolobenzazepina condensada con ciclopropilo con actividad contra el virus de la hepatitis C y, por tanto, son útiles para tratar las infecciones por VHC.

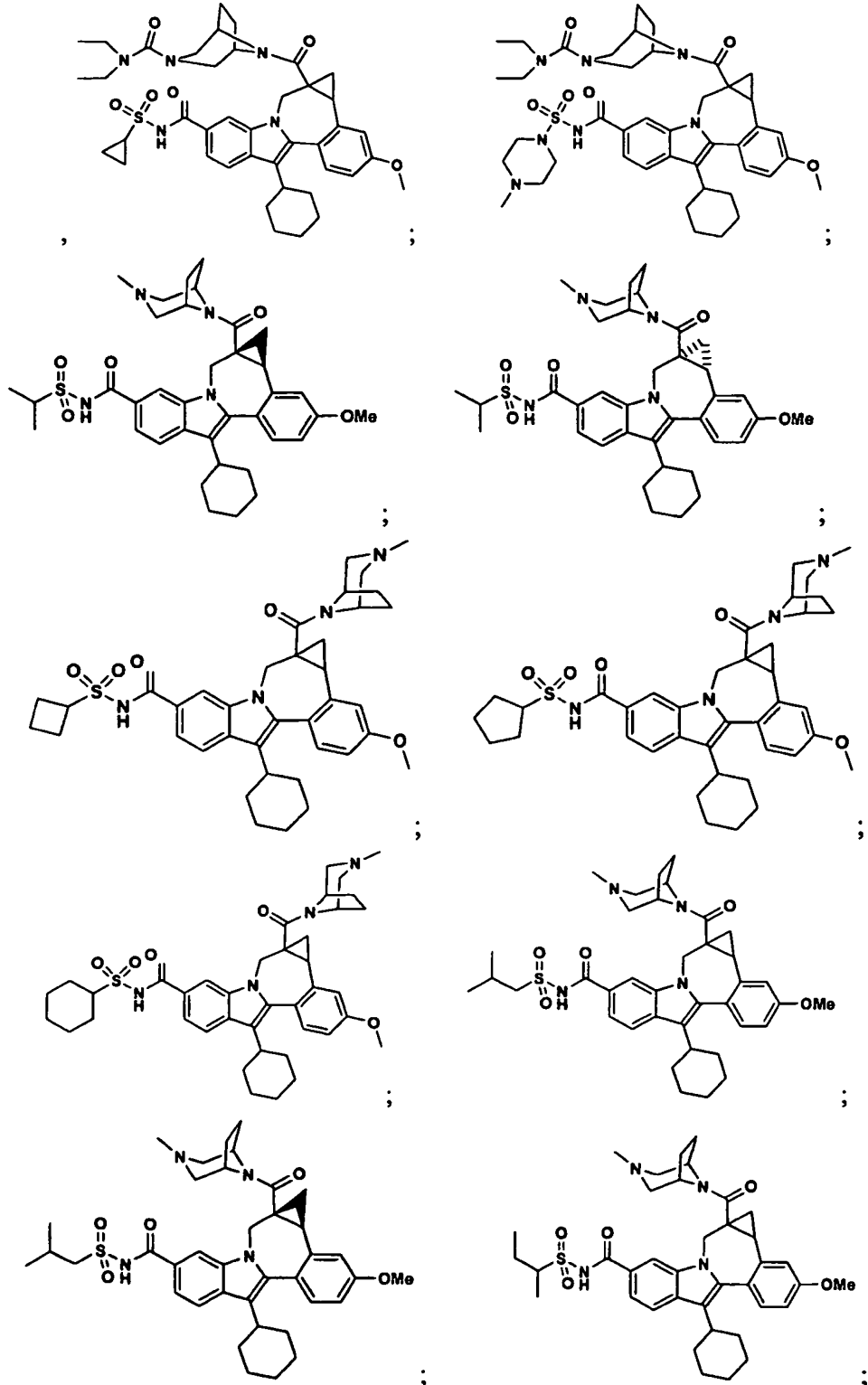
En la actualidad, la terapia más eficaz contra el VHC emplea una combinación de alfa-interferón y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40 % de los pacientes (Poynard, T. y col., Lancet 1998, 352, 1426-1432). Recientes resultados clínicos demuestran que el alfa-interferón pegilado es superior al alfa-interferón sin modificar como monoterapia (Zeuzem, S. y col. N. Engl. J Med. 2000, 343, 1666-1672). No obstante, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de alfa-interferón pegilado y ribavirina, una sustancial fracción de pacientes no tienen una reducción sostenida de la carga vírica. Por lo tanto, existe una clara e importante necesidad de desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

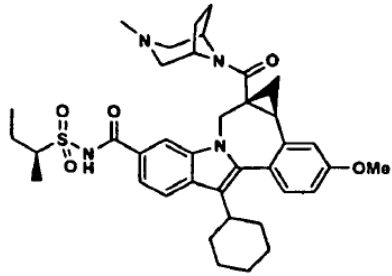
Descripción de la invención

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I

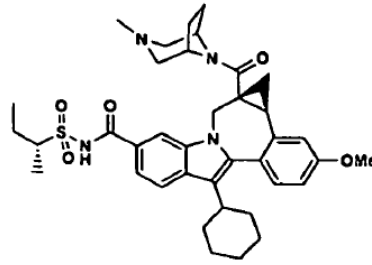


en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tales para dar los compuestos siguientes:

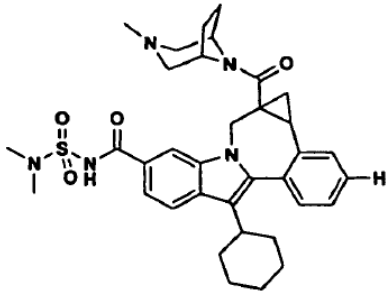




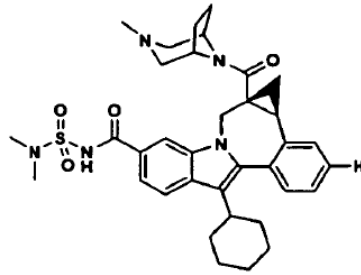
;



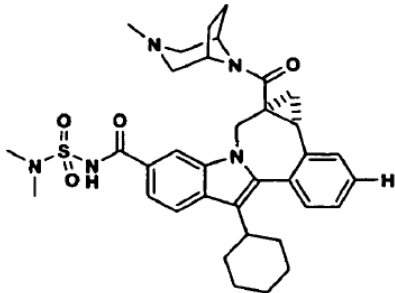
;



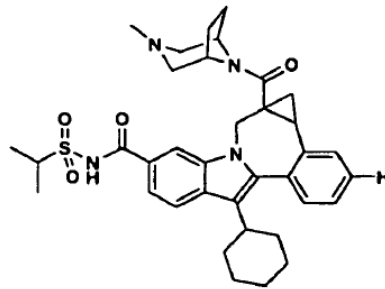
;



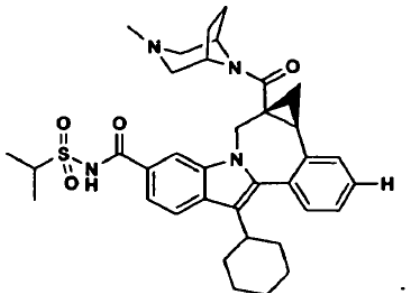
;



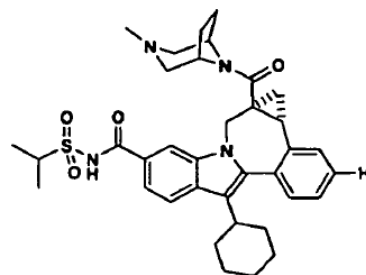
;



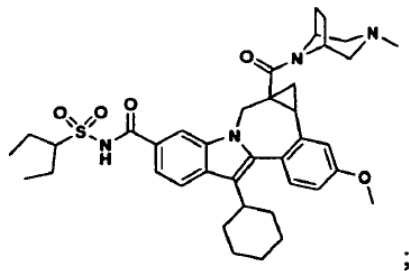
;



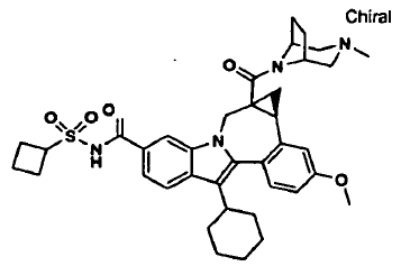
;



;

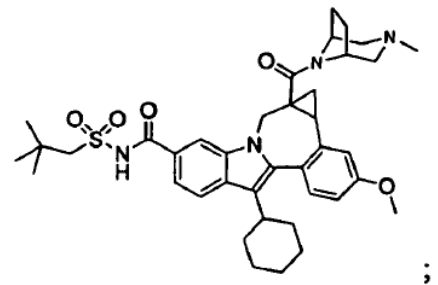
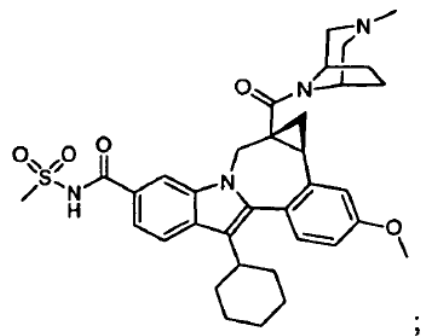
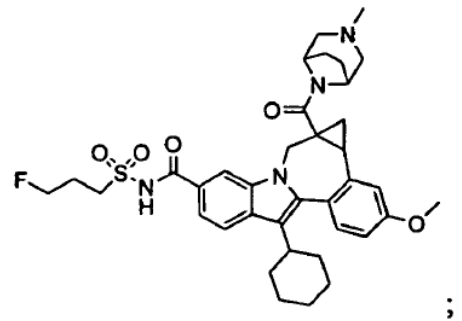
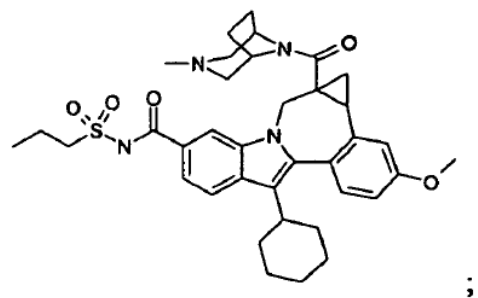
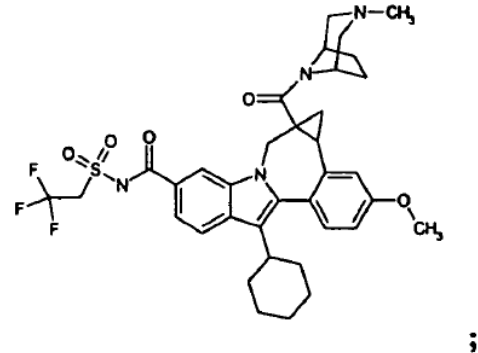
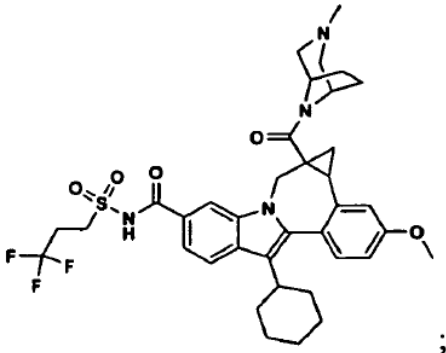
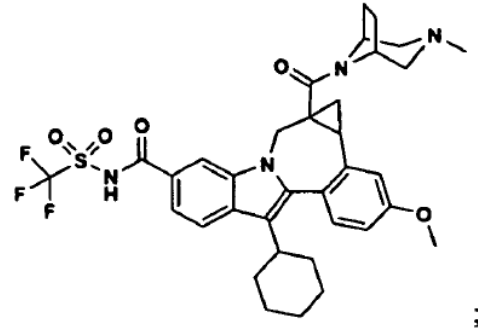
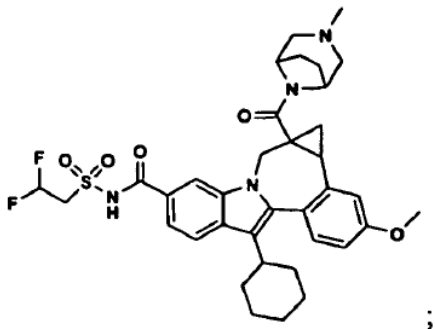


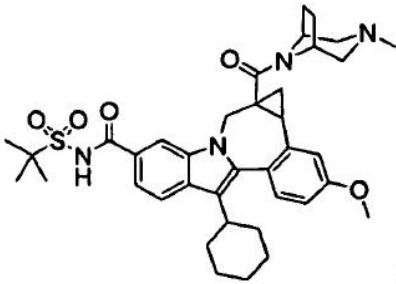
;



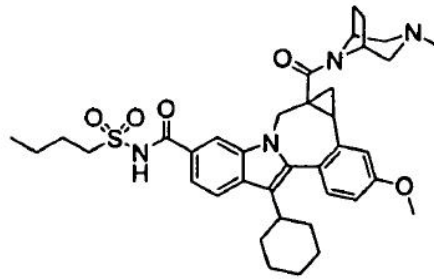
;

Chiral





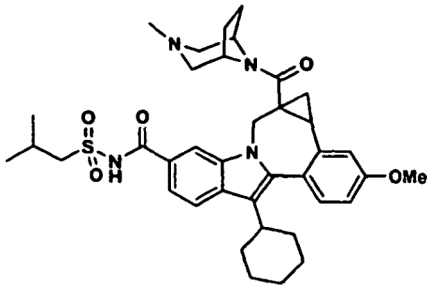
; y



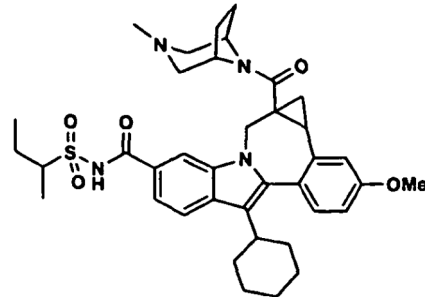
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

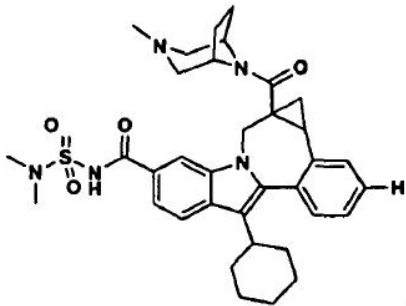
Una realización de la invención son los compuestos de las siguientes fórmulas:



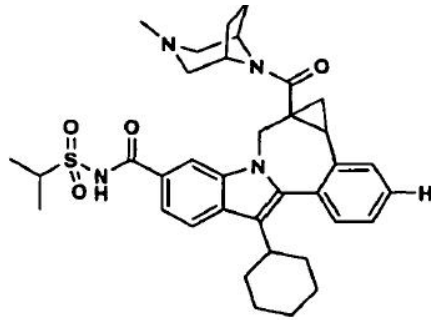
,



,



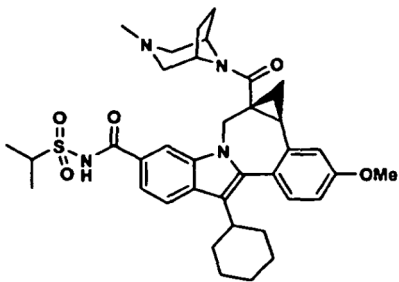
, y



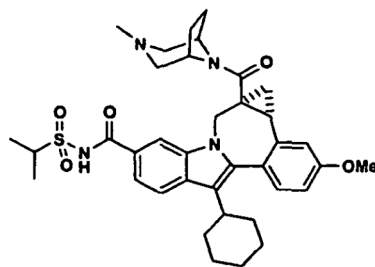
;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

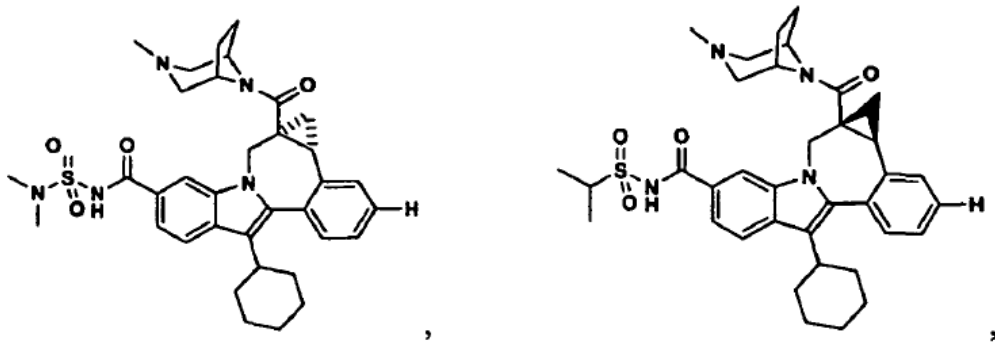
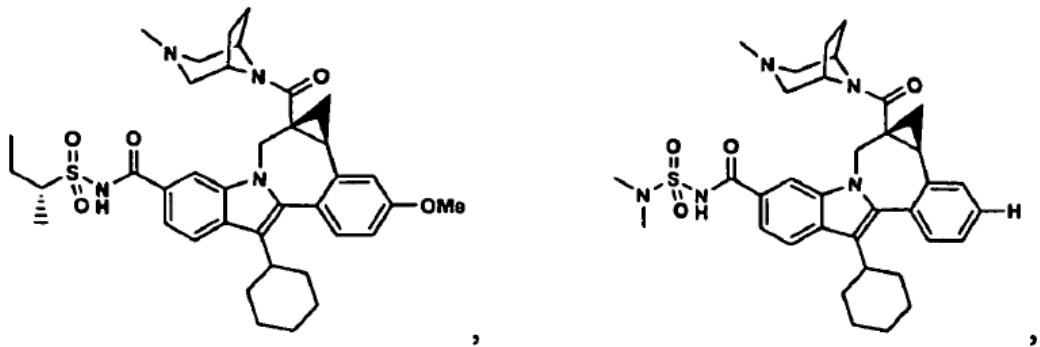
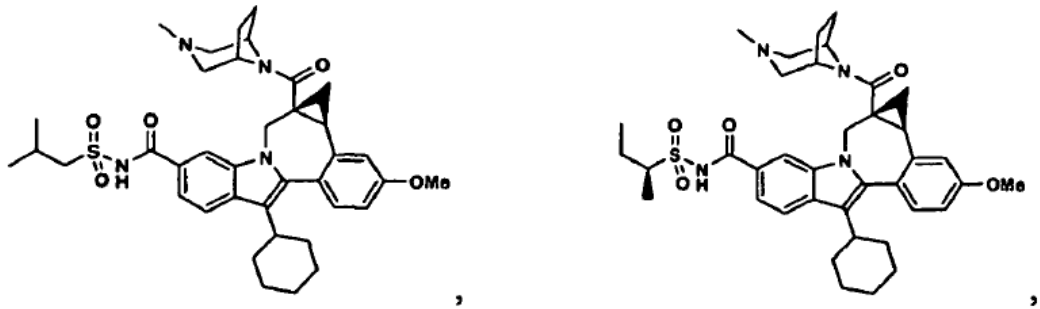
Una realización adicional de la invención son los compuestos de las siguientes fórmulas:



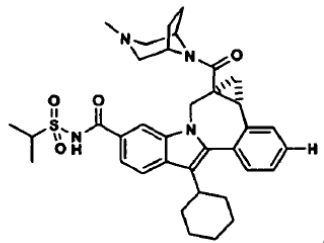
,



,

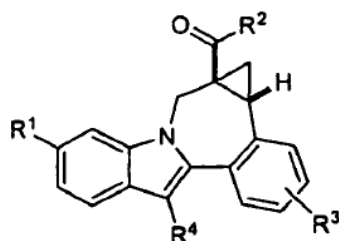


y

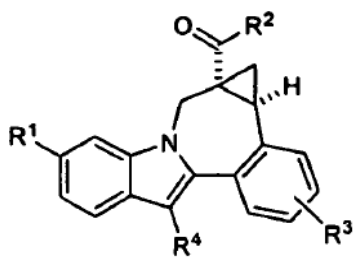


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



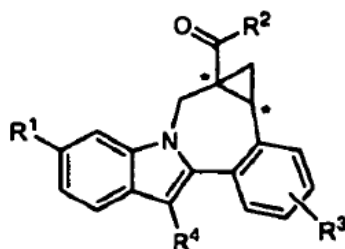
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



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

La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraponos no contribuyen significativamente a la actividad o toxicidad fisiológica de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos comercialmente disponibles. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, camsilato, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, lactato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amoniaco, 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, las estructuras siguientes). La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluidos enantiómeros y diaestereómeros, así como mezclas de estereoisómeros tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados se pueden separar en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos conocidos habitualmente en la técnica. Con el uso de cuñas o barras en las representaciones de las estructuras moleculares en los esquemas y tablas siguientes se pretende únicamente indicar estereoquímica relativa y no se interpretará como que implica asignaciones estereoquímicas absolutas.



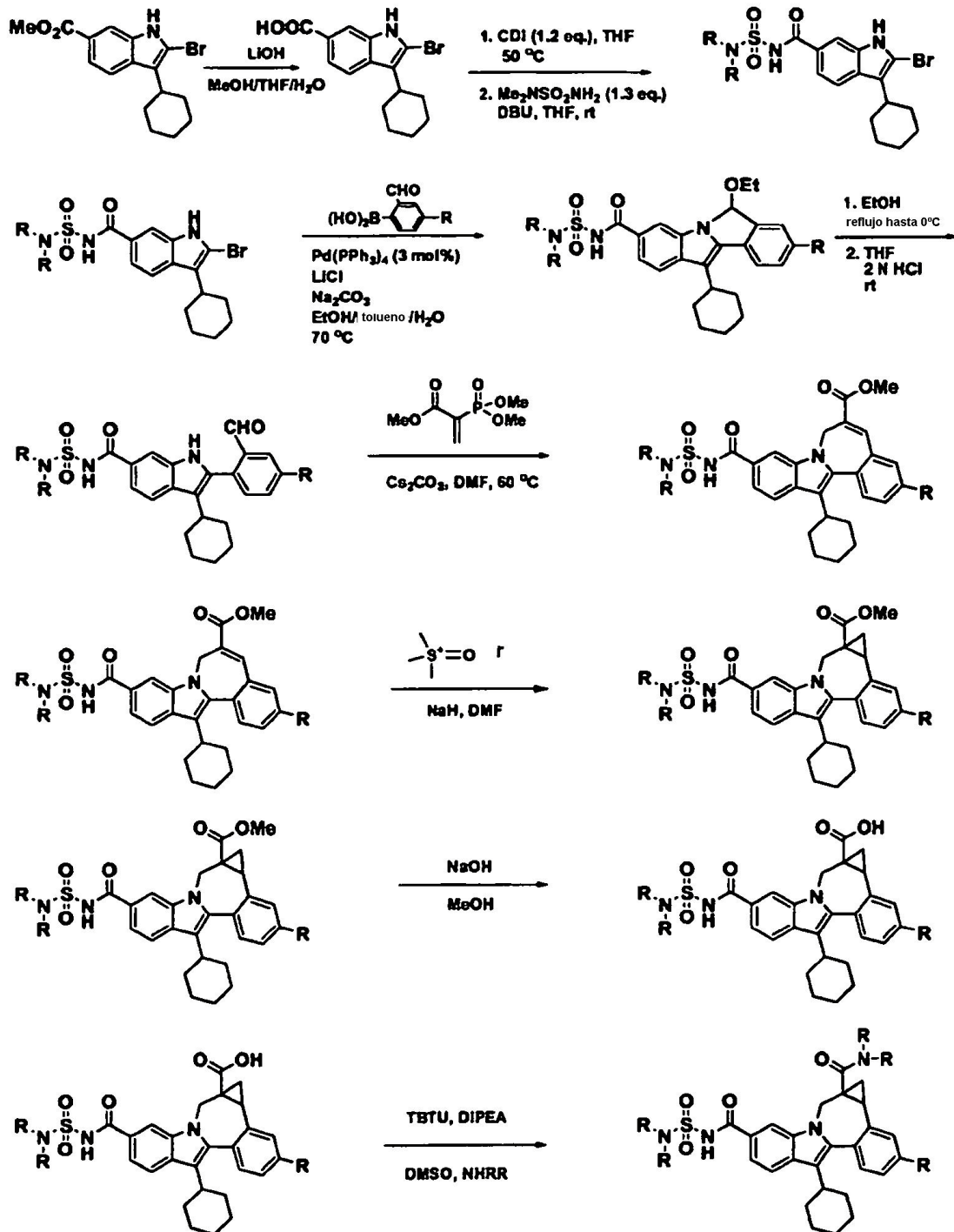
Procedimientos sintéticos

5 Los compuestos se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluidos los que se describen más adelante. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermedios se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Con las variables (p. ej., los sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos sólo se pretende ilustrar como prepararlos y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. En general, las abreviaturas usadas en los esquemas siguen convenciones usadas en la técnica.

10 El 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo se puede hidrolizar ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (véase el Esquema 1). Este compuesto se puede condensar con varias sulfonilureas usando, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol en combinación con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en THF anhidro. Las acilsulfamidas resultantes se pueden someter a reacciones de acoplamiento conocidas con diversos ácidos o ésteres 2-formil-borónicos usando, por ejemplo, condiciones de acoplamiento de Suzuki, para proporcionar intermedios de hemiaminal cíclica del tipo representado. Estos compuestos se pueden convertir en derivados de indolobenzazepinas mediante tratamiento con 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo bajo la influencia de carbonato de cesio en DMF mediante reacciones consecutivas de Michael y Horner Emmons.

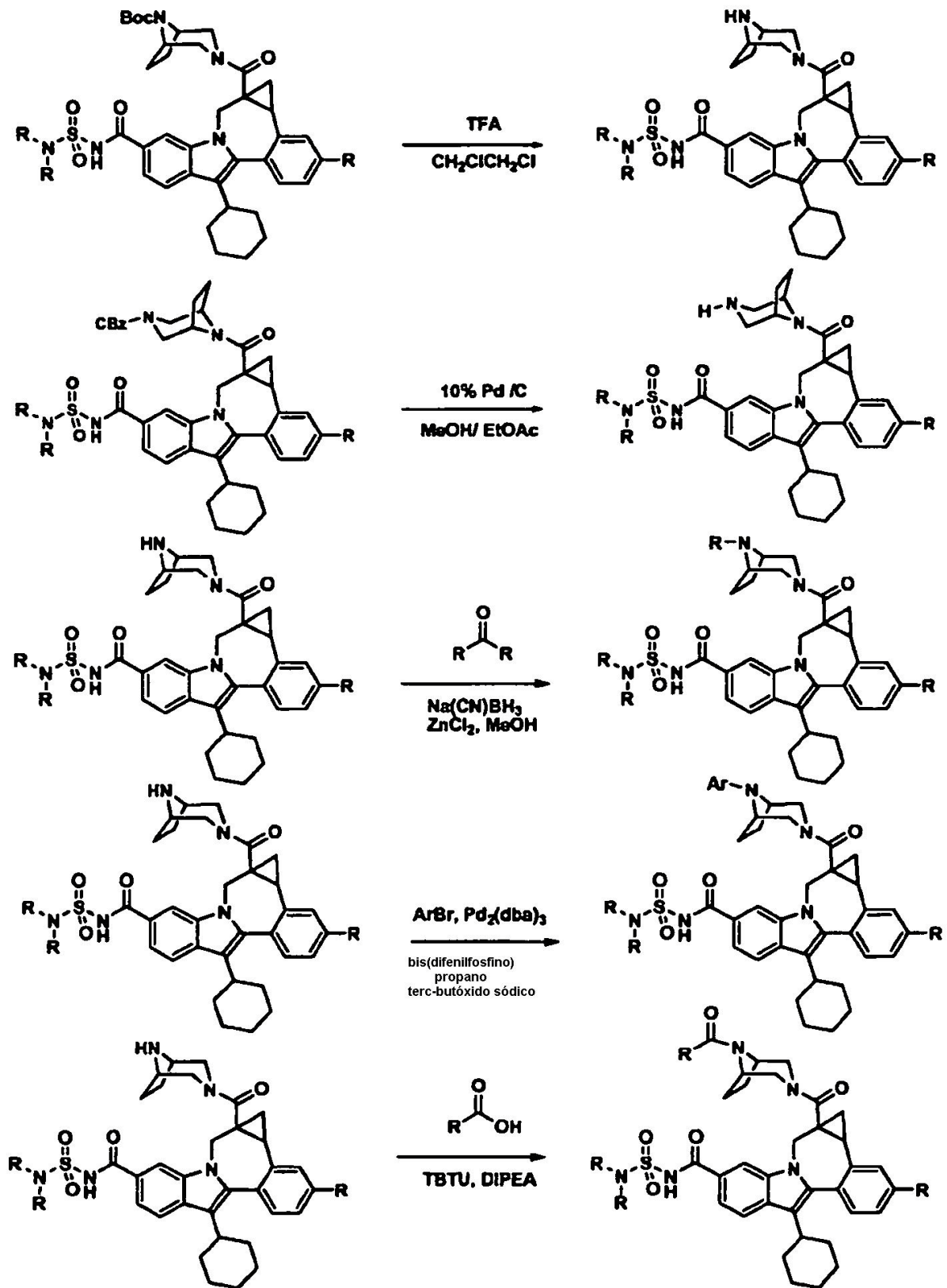
20 Los derivados de éster de ciclopropilo condensados relacionados se pueden generar mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluido el tratamiento de ésteres indolobenzazepina con yoduro de trimetilsulfoxonio en condiciones fuertemente básicas en DMSO. El resto éster alifático residual en los ciclopropanos condensados resultantes se puede hidrolizar y los ácidos de producto se pueden condensar con diversas piperazinas con puentes de alquilo. Por ejemplo, el , tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N, N',N' tetrametiluronio y la diisopropiletilamina en DMSO pueden proporcionar piperazina carboxamidas con puentes de alquilo.

Esquema 1



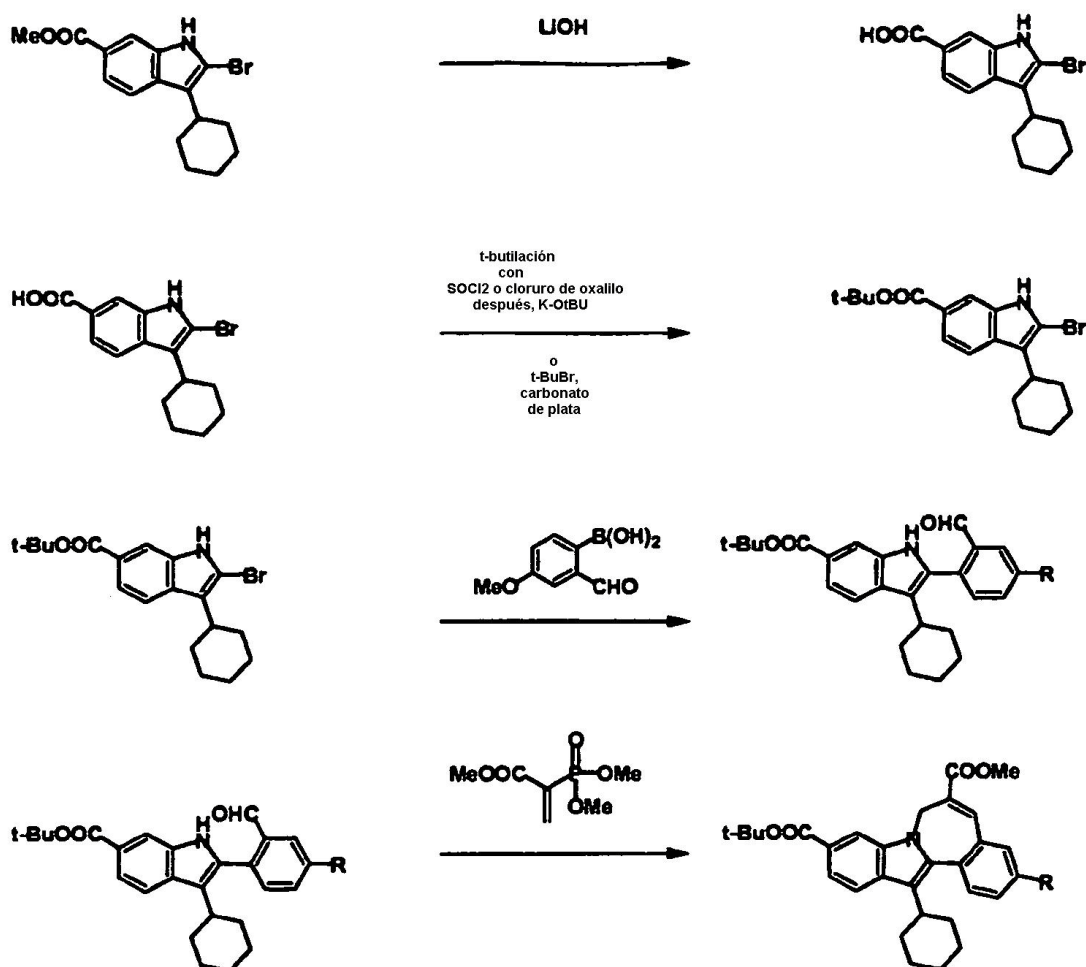
Las piperazinas N-protégidas también se pueden acoplar a los ácidos de indolobenzazepina intermedios y las piperazina carboxamidas resultantes se pueden desproteger usando procedimientos conocidos en la técnica y derivar usando diversos protocolos sintéticos, algunos ejemplos ilustrativos de los cuales se muestran a continuación (véase el Esquema 2).

Esquema 2



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

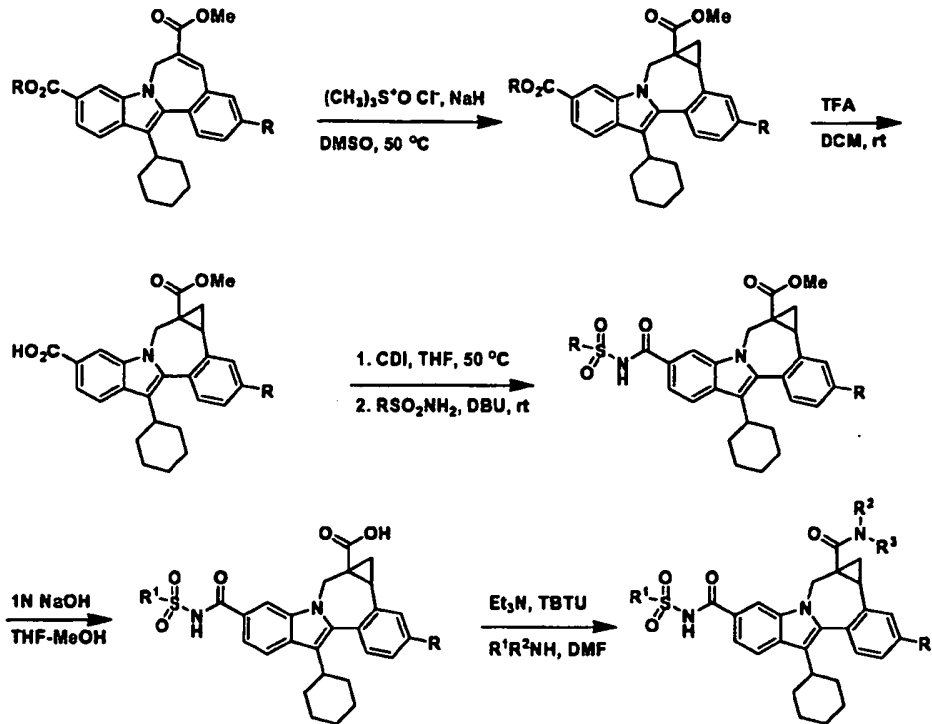
Esquema 3



5 Esta metodología implica la hidrólisis catalizada con bases del éster indolmetílico mostrado, seguido de su reacción con cloruro de tionilo y terc-butóxido potásico, o la alquilación con carbonato de plata y bromuros de butilo terciario. El compuesto resultante se puede transformar usando análogos químicos de los indicados anteriormente para proporcionar las indolobenzazepinas éster mixto mostrados anteriormente.

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

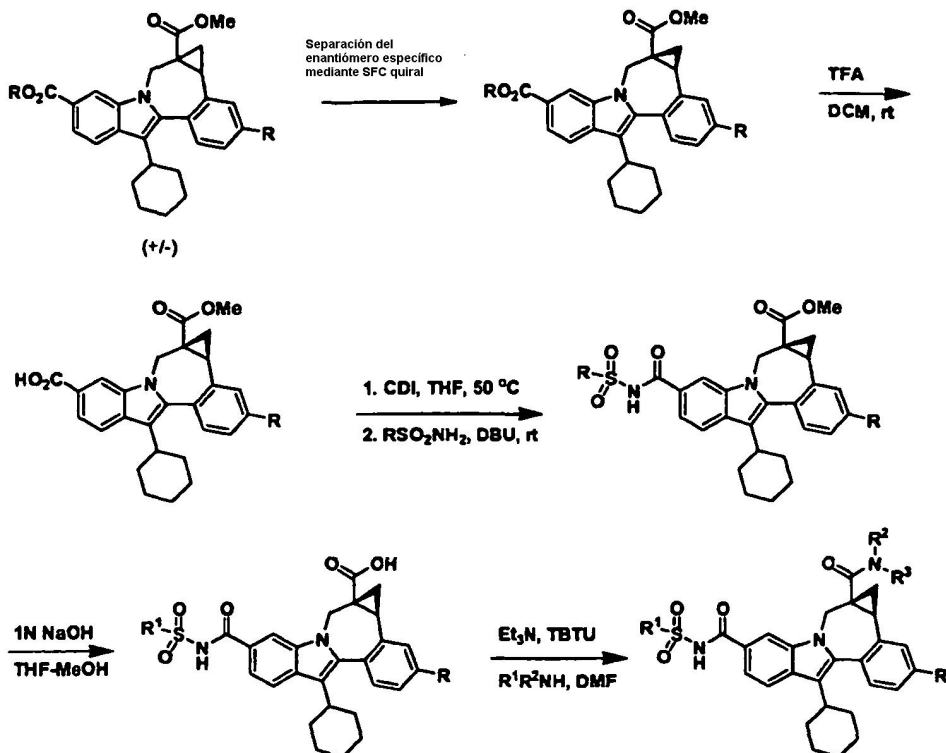
Esquema 4



Existen algunos ejemplos como mezclas estereoisoméricas. La invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos. En la técnica se conocen bien los procedimientos de fraccionamiento de las mezclas estereoisoméricas e incluyen, entre otros, cromatografía de fluido supercrítico quiral preparativa (SFC) y cromatografía quiral de líquidos de alto rendimiento (HPLC). Un ejemplo usando este abordaje se muestra en el esquema 5.

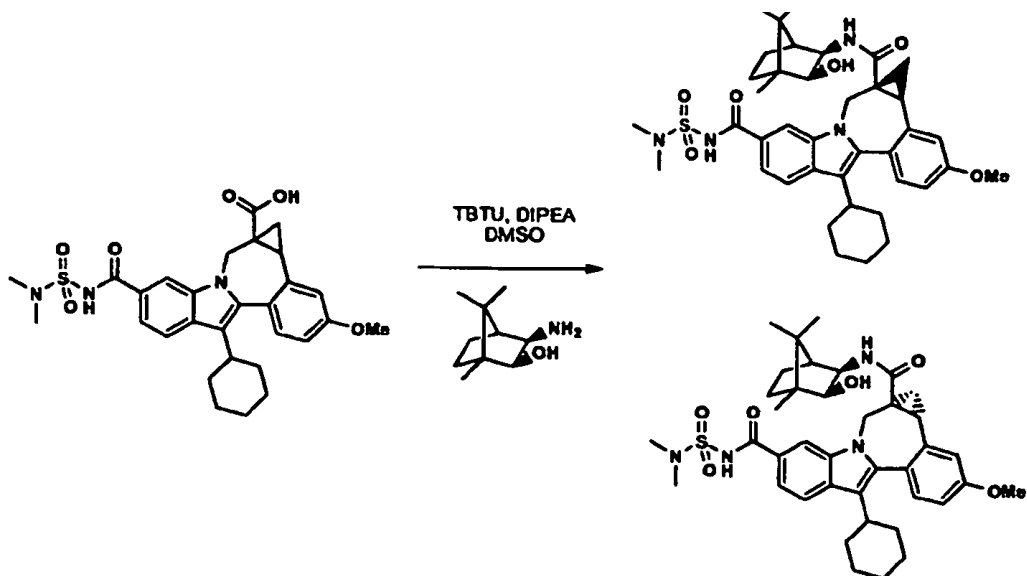
5

Esquema 5



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

Esquema 6



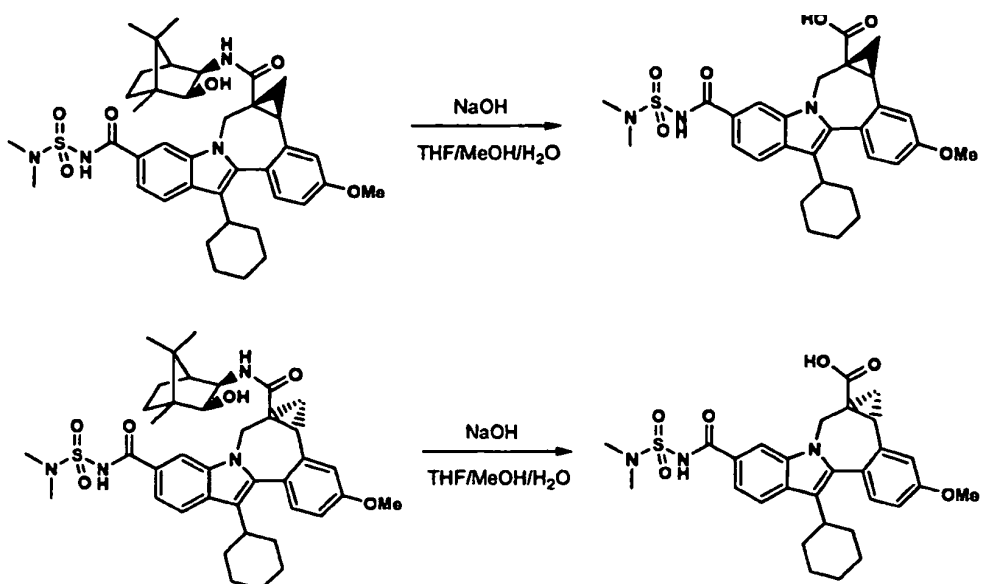
5

Diaestereómeros separados por HPLC de fase inversa

Algunas amidas diaesteroméricas se pueden separar usando HPLC de fase inversa. Tras la hidrólisis, los ácidos ópticamente activos resultantes se pueden acoplar con derivados de piperazinas con puentes (Esquema 6). Por ejemplo, el , tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N, N',N' tetrametiluronio y la diisopropiletilamina en DMSO se puede usar para dar las piperazina carboxamidas con puentes de alquilo. Otros procedimientos de acoplamiento de amina ácida estándar también se pueden usar para dar carboxamidas ópticamente activas.

10

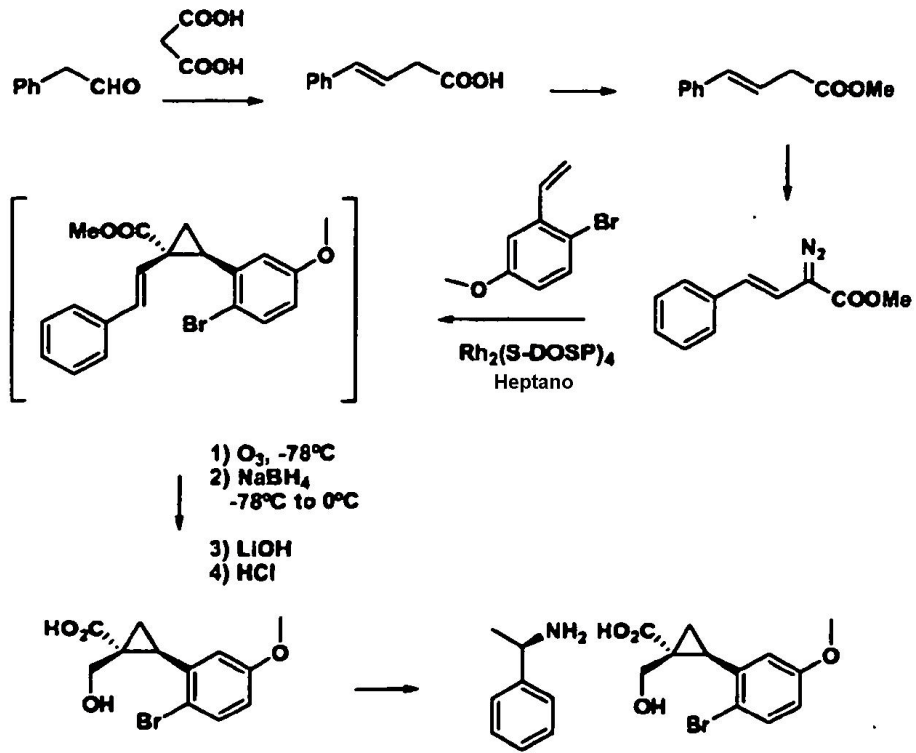
Esquema 6



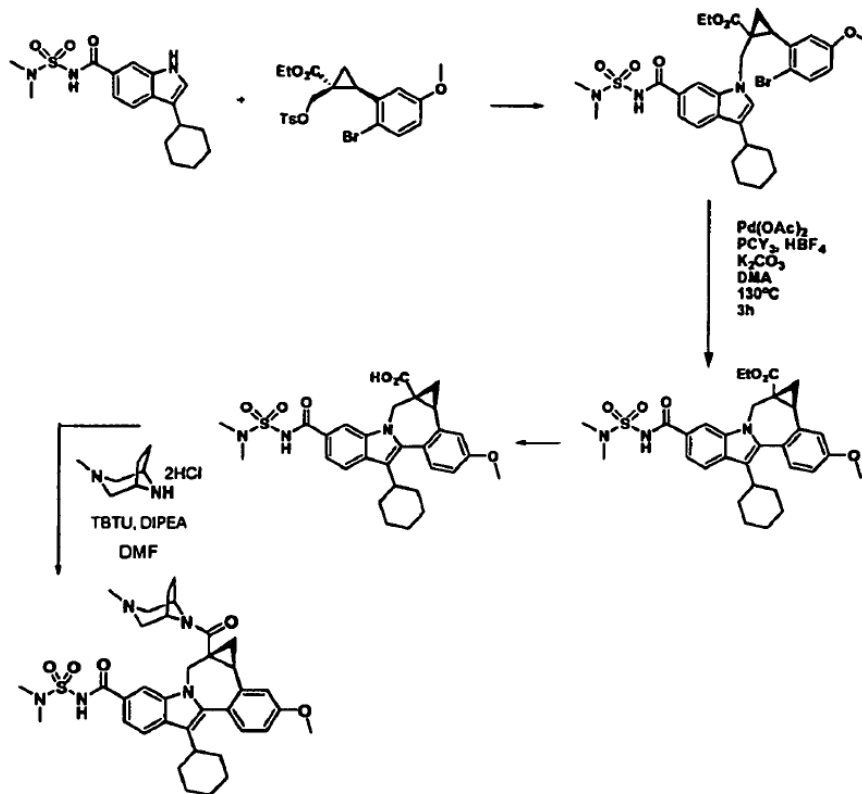
Los Esquemas 7-9 ilustran otros procedimientos de fabricar intermedios y compuestos.

15

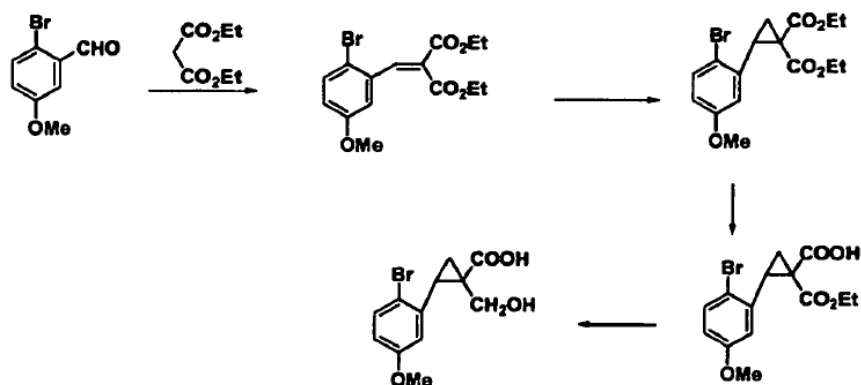
Esquema 7



Esquema 8



Esquema 9



Procedimientos biológicos

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

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

15 Los sedimentos celulares (3 l) se lisaron para la purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, Triton X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl₂ 10 mM, dextrirribonucleasa I 15 µg/ml, y comprimidos de inhibidor de proteasas Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron utilizando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra se sonicaron partes alícuotas del lisado en hielo utilizando una micropunta unida a un sonicador Branson. Los lisados sonicados se centrifugaron a 100.000 x g durante 1 h a 4 °C y se filtraron a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Comino).

20 La proteína se purificó utilizando dos etapas de cromatografía secuencial: heparina Sefarosa CL-6B y poliU Sefarosa 4B (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl₂ ni inhibidor de proteasas, y la concentración de NaCl del tampón se ajustó según los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna 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 separó en partes alícuotas y se conservó a -80 °C.

30 *Ensayo enzimático convencional de RdRp de NS5B de VHC.* Los ensayos de RdRp de VHC de genotipo 1b se realizaron en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Coming 3600). El tampón de ensayo estaba compuesto de Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl₂ 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de ARNasa 1,6 U (Promega N2515), 0,01 mg/ml de BSA (Sigma B6917) y glicerol al 2%. Todos los compuestos se diluyeron en serie (en 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 empleó la enzima RdRp de VHC de genotipo 1b a una concentración final de 28 nM. Se empleó un molde de poliA a 6 nM y se usó un cebador oligo-dT12 biotinilado a una concentración final de 180 nM. El molde se obtuvo en el mercado (Amersham 27-4110). El cebador biotinilado fue preparado por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 µCi (UTP total 0,29 µM). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de la enzima, se incubaron a 30 °C durante 60 min, y se detuvieron mediante la adición de 25 µl de EDTA 50 mM que contenía esferas SPA (4 µg/ml, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en un contador Packard Top Count NXT después de una incubación de >1 h a temperatura ambiente.

40 *Ensayo enzimático modificado de RdRp de NS5B de VHC.* Se realizó un ensayo enzimático modificado fundamentalmente como se describe en el ensayo enzimático convencional excepto por lo siguiente: El cebador oligo-dT12 biotinilado se precapturó sobre esferas SPA recubiertas con estreptavidina mezclando el cebador y las esferas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. El cebador sin unir se eliminó después de una centrifugación. Las esferas unidas al cebador se resuspendieron en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5, y se usaron en el ensayo a las concentraciones finales de cebador 20 mM y esferas 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

45

(0,36 nM), 3H-UTP (0,6 μ Ci, 0,29 μ M), y las esferas 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 de CI_{50} para los compuestos usando siete [I] diferentes. Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de la inhibición usando la fórmula $y = A + ((B-A)/(1+(C/x)^D))$.

5 *Preparación del ensayo FRET.* El ensayo de selección VHC FRET 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 donante de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido, y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se inactiva mediante transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donante y el aceptor, pero como la NS3 proteasa rompe el péptido, los productos se liberan de la inactivación por RET y la fluorescencia del donante se hace evidente. El reactivo de ensayo se preparó como sigue: 5X células de reactivo de lisis de cultivos celulares de luciferasa de Promega (n° E153A) diluido hasta 1X con H₂O, se añadió NaCl hasta 150 mM final, y el péptido FRET se diluyó hasta 20 μ M final a partir de una disolución madre de 2 mM.

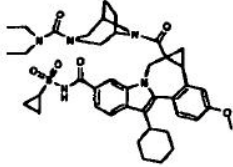
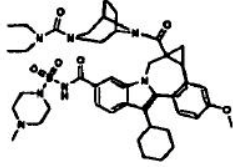
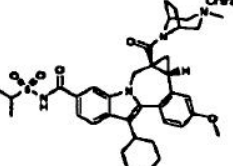
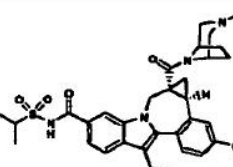
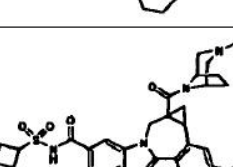
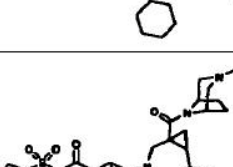
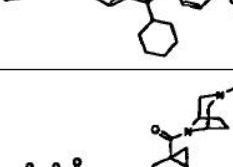
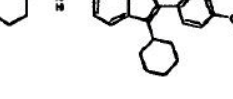
15 Para preparar las placas, células de replicón de VHC, con o sin un gen indicador de luciferasa de Renilla, se digirieron con tripsina y se introdujeron en una placa de 96 pocillos, añadiéndose los compuestos de ensayo valorados a las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto control (inhibidor control de VHC), y la fila inferior contenía únicamente células sin DMSO. Después, las placas se colocaron en un incubador de CO₂ a 37 °C.

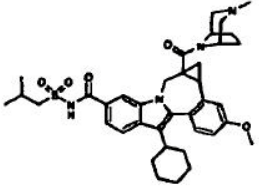
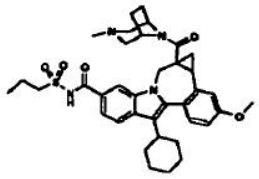
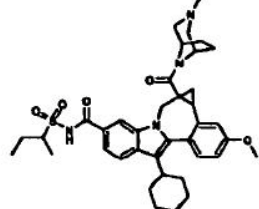
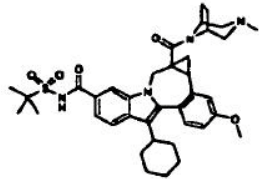
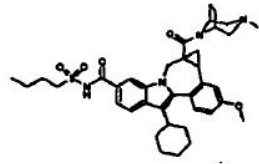
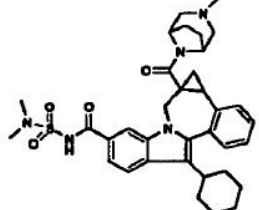
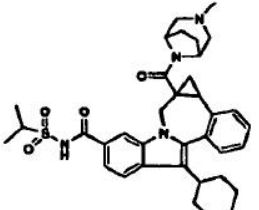
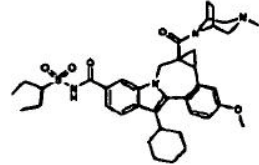
20 *Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación del ensayo FRET) en diversos momentos, la placa se retiró y se añadió una disolución de azul Alamar (Trek Diagnostics, n° 00-100) para medir la toxicidad celular. Después de realizar una lectura en un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

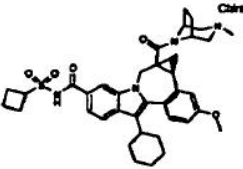
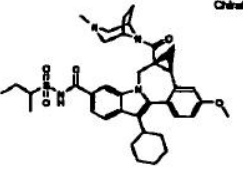
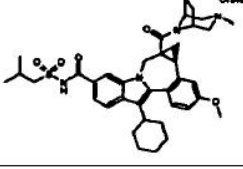
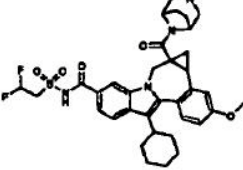
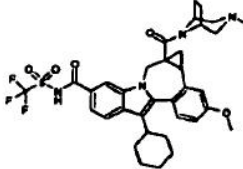
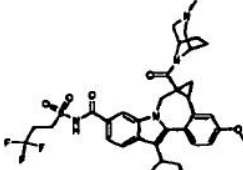
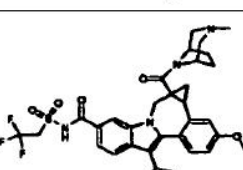
30 El análisis del compuesto se realizó mediante la cuantificación de la inhibición relativa del replicón de VHC y de los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, se ajustó la media de las señales de fluorescencia de azul Alamar de los pocillos control como 100% no tóxico. A continuación, las señales individuales en cada pocillo de ensayo del compuesto se dividieron por la media de la señal control y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de citotoxicidad. Para calcular los valores de inhibición del replicón de VHC se obtuvo un valor medio de fondo a partir de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad del inhibidor de proteasas de VHC al final del periodo de ensayo. Estas cifras fueron similares a las obtenidas a partir de células Huh-7 sin estimular. Las cifras de fondo se restaron después de la señal media obtenida a partir de los pocillos control y esta cifra se usó como 100% de actividad. Después, las señales individuales en cada pocillo de ensayo del compuesto entonces se dividieron por la media de los valores control después de restar el fondo y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Se calcularon los valores de CE_{50} como la concentración que provocó una reducción del 50% en actividad luciferasa o FRET. 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.

Los datos representativos para los compuestos se indican en la tabla 1.

Tabla 1

Estructura	CI ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

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

Estructura	CI ₅₀	CE ₅₀
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
<p>A>0.5 μM; B 0.001 μM - 0.5 μM; C <0.02 μM pero no se determinó un valor exacto; D>0.04 μM; pero no se determinó un valor exacto; D>0.11 μM; pero no se determinó un valor exacto;</p>		

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

Los compuestos muestran actividad contra NS5B del VHC y pueden ser útiles para el tratamiento del VHC y de la infección por VHC. Por tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

- 15

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

- 20 Otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

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

- 25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de inhibición de la función de la proteína NS5B de VHC que comprende poner en contacto la proteína NS5B de VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 30

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

- 35

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

- 40 Otro aspecto de la 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.

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

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

- 45 Otro aspecto de la invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T colaboradoras de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

Otro aspecto de la 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 del grupo que consiste en metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un análogo nucleosídico para el tratamiento de la infección por VHC.

- 50

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

“Terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de agente requerida para proporcionar al paciente un beneficio significativo, como entienden los practicantes en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

5 “Paciente” significa una persona infectada por el virus 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 emplean según los consideran los médicos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

10 Generalmente, los compuestos de la presente invención se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, y un transportador farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que se necesita para proporcionar al paciente un beneficio significativo. Vehículos farmacéuticamente aceptables son los transportadores convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas habituales, incluidas
15 cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, además de suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas habituales de formulación y generalmente se usan para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) y (tales como agua y alcoholes).

20 Normalmente, las composiciones sólidas se formulan en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan aproximadamente de 1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. Generalmente, estarán presentes otros agentes en un intervalo de unidad similar al de los agentes de la clase usada clínicamente. Normalmente, éste es de 0,25-1000 mg/unidad.

25 Normalmente, las composiciones líquidas están en intervalos de unidad de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de unidad de dosificación de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar al de los agentes de la clase usada clínicamente. Normalmente, éste es de 1-100 mg/ml.

30 La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes usados en la clínica. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente se requiere más compuesto para vía oral y menos para vía parenteral. No obstante, el régimen de dosificación específico lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

35 La invención también abarca procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar junto con, pero por separado, 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 al día junto con otros agentes. Generalmente, los demás agentes se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. No obstante, el régimen de dosificación específico lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

40 Algunos ejemplos de compuestos adecuados para las composiciones y los procedimientos se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2.

Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
Omega IFN	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	Inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirina	IFN- α 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza

ES 2 375 065 T3

CellCept	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- α 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Albuferón - α	Albúmina IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirina	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergén A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- α 2a PEGilado / modulador inmunológico	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Ratón, FL
Intrón A y Zadaxin	IFN- α 2b/ α 1-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
Heptazyme	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intrón A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirina	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / ribavirina	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- β y EMZ701	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulin (T67)	Inhibidor de β - tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA

Telaprevir (VX-950, LY-5703 10)	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
SCH 503034	Inhibidor de serina proteasas	Schering Plough
NIM811	Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Suvus	Azul de metileno	I Bioenvision
Multiferón	IFN de acción prolongada	Viragen / Valentis
Actilón (CPG10101)	Agonista de TLR9	Coley
Interferón- β	Interferón- β -1a	Serono
Zadaxin	Inmunomodulador	Sciclone
Compuestos de pirazolopirimidina y sales, del documento WO-2005047288 de 26 de mayo de 2005	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Metil adenosina	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead

Descripción de realizaciones específicas

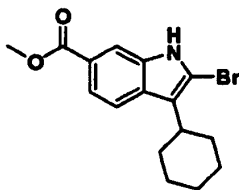
5 A menos que se indique lo contrario, los datos de LCMS analíticos de los siguientes intermedios y ejemplos se adquirieron utilizando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de detención: tiempo de gradiente + 1 minuto; Concentración inicial: 0% de B a menos que se indique lo contrario; Eluyente A: CH₃CN al 5%/H₂O al 95% con NH₄OAc al 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10%/H₂O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Eluyente B CH₃CN al 95%/H₂O al 5% con NH₄OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 90%/H₂O al 10% con TFA al 0,1% (para las 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:

10 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.

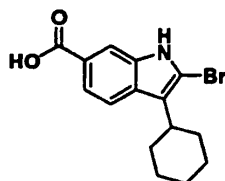
Como artefacto del software de gráficos, algunas estructuras carecen de átomos de hidrógeno.

Intermedio 1



5 *Ácido 1-H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexilo, éster metílico.* Tribromuro de piridinio recién cristalizado (Recristalización en AcOH caliente (5 ml por 1 g), aclarado con AcOH frío y secado en alto vacío en KOH) se añadió en porciones (en 10 minutos) a una solución en agitación de 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato (60 g, 233 mmol) (preparado usando los procedimientos descritos en el documento W02004/065367) en CHCl₃/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 NaHSO₃ acuoso saturado (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El aceite rojo resultante se diluyó con Et₂O y se concentró. El sólido rosa resultante se disolvió en Et₂O (200 ml) tratado con hexanos (300 ml) y se concentró parcialmente. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se aclararon con hexanos. El licor madre se concentró hasta sequedad y se repitió el procedimiento. Los sólidos se combinaron para dar ácido 1-H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico (64 g, 190 mmol, 82 %) como un sólido esponjoso rosa que se usó sin posterior purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,82 (tt, J = 3,7, 11,7 Hz, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 7H), 1,50 - 1,27 (m, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168,2, 135,6, 130,2, 123,1, 120,8, 120,3, 118,7, 112,8, 110,7, 52,1, 37,0, 32,2(2), 27,0(2), 26,1. CLEM: m/e 334 (M-H)-, tiempo de retención 3,34 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 2

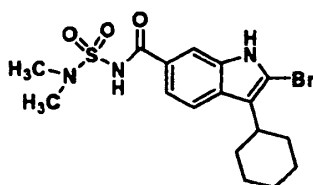


20 *Ácido 1-H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-* 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato (20 g, 60 mmol) y LiOH (3,8 g, 160 mmol) en MeOH/THF/H₂O (1:1:1, 300 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H₂O, se neutralizó con HCl 1M (~160 ml), se diluyó con H₂O (250 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se aclararon con H₂O y se secaron, para dar ácido 1-H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (cuant.), que se usó sin posterior purificación.

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

30 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (117 g, 349 mmol) y LiOH.H₂O (26,4 g, 629 mmol) en MeOH/THF/H₂O (1:1:1, 1,8 l) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H₂O hasta ~2°C, se neutralizó con HCl 1M (~650 ml) (añadido a una velocidad tal que la temperatura no superara los 5 °), se diluyó con H₂O (1 l) y se agitó en calentamiento hasta la temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se aclararon con H₂O y se secaron, para dar el monosolvato THF de ácido 1-H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (135,5 g, 345 mmol, 99 %) como un sólido amarillo, que se usó sin posterior purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 11H), 1,50 - 1,24 (m, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 172,7, 135,5, 130,7, 122,3, 120,9, 118,8, 113,3, 111,1, 67,9(2), 37,0, 32,2(2), 27,0(2), 26,1, 25,5(2). CLEM: m/e 320 (M-H)-, tiempo de retención 2,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 3



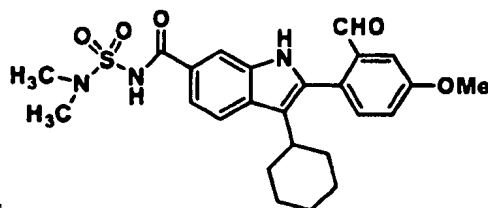
40 *1H-Indol-6-carboxamida, 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-.* A una solución agitada de ácido 2-bromo-3-

ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (2,03 g, 6,3 mmol) en THF (6 ml) a 22 °C se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol), La evolución de CO₂ fue instantánea y cuando ralentizó la solución se calentó a 50 °C durante 1 h y después se enfrió hasta 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 continuó durante 24 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, seguido de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El extracto se concentró hasta sequedad para dar el producto del título en forma de una espuma friable amarillo claro (2,0 g, 74 %, > 90 % de pureza, estimado a partir de la RMN). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,28 - 1,49 (m, 3 H) 1,59 - 2,04 (m, 7 H) 2,74 - 2,82 (m, 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).

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

A un matraz de 1 l de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura, una entrada de N₂ y un condensador, se añadió, en N₂, ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (102,0 g, 0,259 mol) y THF seco (300 ml). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió CDI (50,3 ml, 0,31 mol) en porciones. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta 30 °C, se añadió N,N-dimetilaminosulfonamida (41,7 g, 0,336 mol) en una porción, seguido de la adición de DBU (54,1 ml, 0,362 mol) gota a gota durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1N (1:1,2 l). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,5 l) y se secaron sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró al vacío, para dar el producto bruto (111,0 g). El producto bruto se suspendió en EtOAc (400 ml) a 60 °C. A la suspensión se añadió heptano (2l) lentamente. La suspensión resultante se agitó y se enfrió hasta 0 °C. Después se filtró. La torta del filtro se aclaró con una cantidad pequeña de heptano y se secó al vacío durante 2 días. El producto se recogió en forma de un sólido blanco (92,0 g, 83%). RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 7,89 (s, H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,73-2,95 (m, 1H), 1,81-2,05 (m, 8H), 1,39-1,50 (m, 2H); m/z 429 (M +H)+.

Intermedio 4

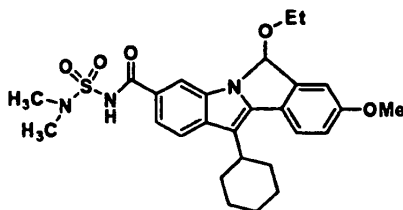


1H-Indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-. Una mezcla de la 2-Bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-indol-6-carboxamida (4,28g, 0,01 mol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (2,7 g, 0,015 mol), 1-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (41 mg, 0,0001 mol), acetato de paladio (11,2 mg) y carbonato potásico finamente molido (4,24 g, 0,02 mol) en tolueno (30 ml) se agitó a reflujo y en nitrógeno durante 30 minutos, momento en el que el análisis CL/EM mostró cuando se había completado la reacción. A continuación la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y se acidificó con un exceso de HCl diluido. La capa de acetato de etilo se recogió después y se lavó HCl diluido, agua y salmuera. Después, la solución orgánica se secó (sulfato magnésico), se filtró y se concentró, para dar 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 granulado amarillo brillante (4,8 g), que se usó directamente sin purificación posterior.

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

A una solución en pasta de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-indol-6-carboxamida (54,0 g, 126 mmol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (29,5 g, 164 mmol) y LiCl (13,3 g, 315 mmol) en EtOH/tolueno (1:1, 1 l) se añadió una solución de Na₂CO₃ (40,1 g, 379 mmol) en agua (380 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadió Pd(PPh₃)₄ (11,3 g, 10,0 mmol). La solución de reacción se lavó con nitrógeno y se calentó a 70 °C (monitorización interna) durante la noche y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (1 l) y EtOH (100 ml), se lavó cuidadosamente con HCl 1N acuoso (1 l) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Los sólidos residuales se agitaron con Et₂O (600 ml) durante 1 h y se recogieron mediante filtración, para dar 1-H-indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)- (52,8 g, 109 mmol, 87 %) como un polvo amarillo, que se usó sin purificación posterior. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,00 - 1,74 (m, 7H), 1,60 - 1,38 (m, 3H). RMN ¹³C (75 MHz) δ 165,7, 158,8, 147,2, 139,1, 134,3, 132,0, 122,0, 123,4, 129,8, 119,2, 118,2, 114,8, 112,3, 110,4, 109,8, 79,6, 45,9, 37,2(2), 34,7, 32,0(2), 25,9(2), 24,9. CLEM: m/e 482 (M-H)-, tiempo de retención 2,56 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

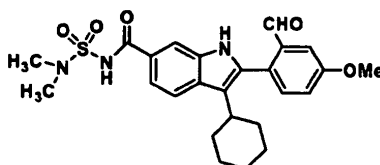
Intermedio 5



- 5 *6H-Isoindolo[2,1-a]indole-3-carboxamida, 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-etoxi-8-metoxi-* Un matraz de 5 l de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un controlador de temperatura, un condensador, una entrada de N₂ y un agitador mecánico se cargó con tolueno (900 ml), EtOH (900 ml), 2-bromo-3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-6- carboxamida (90 g, 0,21 mol), ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (49,2 g, 0,273 mol) y LiCl (22.1 g, 0,525 mol). En la solución resultante se introdujeron burbujas de N₂ durante 15 minutos. Se añadió una solución de Na₂CO₃ (66,8 g, 0,63 mol) en H₂O (675 ml) y en la mezcla de reacción se introdujeron burbujas de N₂ durante otros (10 min). Se añadió Pd(PPh₃)₄ (7,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 20 horas.
- 10 Después de enfriar hasta 35 °C, lentamente se añadió una solución de HCl 1N (1,5 l). La mezcla resultante se transfirió a un embudo separador de 6 l y se extrajo con EtOAc (2 X 1,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2l), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar un sólido amarillo, que se trituró con 20 % de EtOAc en hexano (450 ml, 50 °C a 0 °C), para dar 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (65,9 g) como un sólido amarillo. Pureza mediante HPLC, 98 %.
- 15

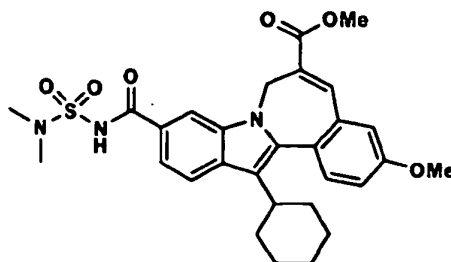
- El líquido madre de la trituración se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a reflujo con EtOH (50 ml) durante 3 h. La solución se enfrió después hasta 0 °C. Los precipitados se filtraron y se lavaron con TBME enfriado (5 °C) (20 ml). La torta del filtro se secó al aire con vacío doméstico, para dar una cantidad adicional del compuesto del título como un sólido blanco (16,0 g). Pureza mediante HPLC, 99%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4 y 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4 y 2,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,92-3,13 (m, 3H), 1,85-1,93 (m, 7 H), 1,40-1,42 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H), m/z 512 (M + H)⁺.
- 20

Intermedio 6



- 25 *1H-Indol-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-* 11-ciclohexil- -(N,N-dimetilsulfamoil)-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida se disolvió en HF (75 ml). A la solución se añadió una solución de HCl 2N (300 ml). La mezcla se agitó enérgicamente en N₂ a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con TBME enfriado (2 X 30 ml). La torta del filtro se secó al aire al vacío durante la noche, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Pureza en HPLC, 99%. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz) δ 11,65 (s, H), 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), 1,7-7,20 (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)⁺.
- 30

Intermedio 7



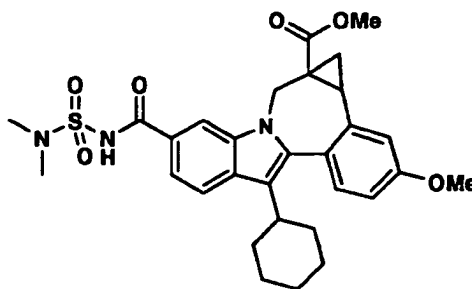
- 35 *Ácido 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-éster metílico.* Una mezcla de la 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (4,8 g, 0,01 mol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (9,7 g, 0,02 mol) y carbonato de cesio (7,1 g, 0,02 mol) en DMF (28 ml) se agitó durante 20 h en un baño de aceite a una temperatura de 55 °C. La mezcla se

vertió en agua helada y se acidificó con HCl diluido para precipitar el producto bruto. El sólido se recogió, se secó y se sometió a cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (110 g) usando una solución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contiene 2% de ácido acético. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (3,9 g, rendimiento 71 %). EM: 552 (M=H+).

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

Una solución de 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-hidroxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxamida (hemiaminal cíclica) (63,0 g, 130 mmol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (60 g, 261 mmol), carbonato de cesio (106 g, 326 mmol) en DMF (400 ml) se calentó (a 60 °C del baño) durante 4,5 h. Se añadió 2 (dimetoxifosforil)acrilato de metilo (15 g, 65 mmol) y carbonato de cesio (21,2 g, 65 mmol) adicionales y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción en agitación se diluyó con H₂O (1 l), se neutralizó lentamente con HCl acuoso 1N (800 ml), se agitó 3 h y, después, los precipitados se recogieron mediante filtración. Los sólidos se trituraron con Et₂O (800 ml) y se secaron para dar 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico (70,2 g, 127 mmol, 98 %) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación posterior. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,51 (m, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,11 - 1,12 (m, 10H)). CLEM: m/e 550 (M-H)-, tiempo de retención 3,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

- 20 Intermedio 8



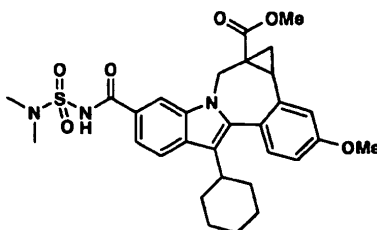
Ácido cicloprop[d]Indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-1-metoxi-, éster metílico, (+/-)-. A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (199 mg, 0,906 mmol) y NaH (38 mg en 60% de dispersión oleosa, 0,953 mmol) se añadió DMSO (5 ml) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después se añadió ácido 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico (125 mg, 0,227 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y, después, a 50 °C durante 3 horas más. A continuación, la reacción se inactivó con agua y se acidificó con solución de HCl 1N. El producto bruto se precipitó después como un sólido amarillo claro, que se recogió mediante filtración y se secó al aire (106 mg, rendimiento 83%). Después, 6 mg de este material se purificaron mediante HPLC preparatoria, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,8 mg). EM m/z 566(MH+), Tiempo de retención: 3m850 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,28 (m, 0,36 H) 1,19 - 2,20 (m, 11,64 H) 2,70 - 3,02 (m, 2 H) 3,03 (s, 2,16 H) 3,05 (s, 3,84 H) 3,49 (d, J = 15,26 Hz, 0,64 H) 3,54 (s, 1,92 H) 3,83 (s, 1,08 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,29 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,50 (d, J = 14,95 Hz, 0,64 H) 6,98 - 7,06 (m, 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).

Más adelante se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos del título.

En un matraz de 1 l de fondo redondo de cuatro bocas secado con llama, equipado con un agitador mecánico, una entrada de N₂ y un termómetro, se cargó, en N₂, hidruro sódico (95 %) (3,09 g, 129,2 mmol) y DMF seco (200 ml). Con agitación energética se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio en porciones (32,5 g, 147,3 mmol), tiempo durante el cual la temperatura se aumentó hasta 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió rápidamente una solución de ácido 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico (33,8 g, 61,3 mmol, 98 %) en DMF seco (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura inferior a 30 °C durante 30 minutos y después se vertió en una solución helada de HCl 1N (130 ml) en H₂O (2 l) en porciones. Después, la suspensión resultante se agitó mecánicamente durante 1 h, los precipitados se filtraron y la torta del filtro se lavó con H₂O (100 ml). La torta del filtro se repartió entre EtOAc (y HCl 0,5N (1:1,4 l)). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y la solución se filtró a través de una lámina de gel de sílice (300 g en hexano) y se aclaró con 50 % de EtOAc en hexano (5 l). El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido

ligeramente amarillo que se trituró con EtOAc 10 % en TBME (220 ml) de 50 1C a 0 °C, para dar ácido cicloprop[d]Indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (+/-)-, como un sólido blanco (26,1 g, rendimiento del 75 %). Pureza mediante HPLC, 100%. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11,61 (s, 1H), 8,47 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 5,43 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,22 (d, J = 15 Hz, 0,5H), 4,04 (dd, J = 15,4 y 6,6 Hz, 0,5H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,08-3,47 (m, 0,5H), 3,29 (s, 3H), 2,73-2,92 (m, 8H), 1,11-1,99 (m, 10,5Hz), 0,20 (m, 0,5H); m/z 566 (M + H)+.

Intermedio 9



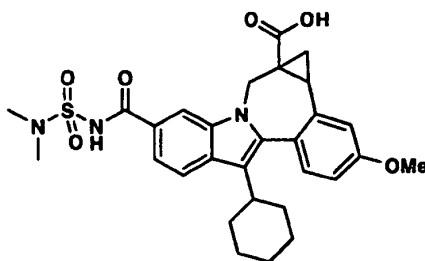
10 **Ácido cicloprop[d]Indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (-)-.** Una muestra de (+/-) ácido cicloprop[d]Indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, se disolvió en EtOH/CH₃CN 1/1 + 0,5% de DEA a una concentración de 50 mg/ml. [La adición de DEA garantiza que el compuesto permanece en solución durante el procedimiento de inyección]. Después, esta solución se inyectó en una SFC preparativa Thar SFC-350 en las condiciones que se muestran a continuación.

Condiciones preparativas en Thar SFC-350: Columna: Chiralcel OJ-H 5x25 cm; fase móvil: 25% de MeOH/CH₃CN (1/1) en CO₂; presión (bares): 100; caudal (ml/ min): 240; concentración de la 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.

20 A partir de 371,4 g de material de partida racémico se obtuvo un total de 177,3 g del segundo isómero en eluir (-), que contiene ~1 Meq de dietilamina. Este material se purificó usando el siguiente procedimiento. La mezcla (24, 7 g) disuelta en diclorometano (800 ml) se añadió secuencialmente con HCL 0,5N (1 x 400 ml, 1 x 240 ml), H₂O (2 x 240 ml) y salmuera (2 x 240 ml). La capa orgánica se secó después (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se evaporó, para dar 22,33 g de ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (-) como un sólido amarillo (recuperación 92%). HPLC¹ > 99% (Tr 2,38 min); CL/EM (ES+) 566,51 (M+H, 100); [α]_D^{25°C} -194,64 °(c 1,03, MeOH). Ana l. calculado para C₃₀H₃₅N₃O₆S•0,33H₂O: C, 63,04; H, 6,29; N, 7,35; S, 5,61; H₂O, 1,04. Encontrada: C, 63,07; H, 6,01; N, 7,24; S, 5,58; H₂O, 1,03. La RMN muestra la ausencia de Et₂NH. El EE de este material se determinó que era > 99 % usando el siguiente procedimiento HPLC analítico.

30 **Condiciones analíticas de la determinación de ee en SFC analítica Thar.** Columna analítica: Chiralcel OJ (0,46x25cm, 10 μl); Presión BPR: 100 bares; Temperatura: 35 °C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: 15% de MeOH/CH₃CN (1/1) en CO₂; longitud de onda del detector: 254 nm; tiempo de retención (min): 4, 6,5.

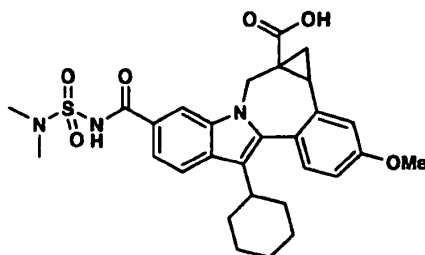
Intermedio 10



35 **Ácido cicloprop[d]Indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil] amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-,(-)-.** A una solución de (-) ácido cicloprop[d]Indolo[2,1-a][2]benzazepin-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 añadió NaOH 1N (120 ml) lentamente durante 20 minutos, al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción < 30 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 18 horas. La HPLC indicó que la reacción estaba completa. A la solución de reacción se añadió HCl 1N (130 ml). Una vez completada la adición, el pH de la mezcla de reacción fue de aproximadamente 2. El metanol de la mezcla de reacción se evaporó. A la mezcla se añadió agua (300 ml), que después se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 600 ml, 1 x 200

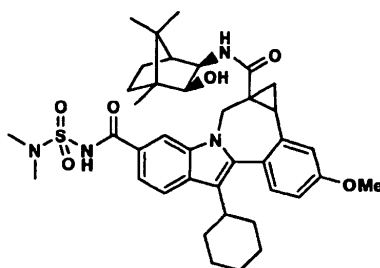
ml). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (2 x 300 ml), salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, para dar 20,82 g (rendimiento del 96 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Condiciones de la columna de HPLC: Phenomenoex Synergi Polar-RP 4 um 4,6 x 50 mm; UV: 220 nm; Tiempo de gradiente: 4 min; Caudal: 4 ml/min, 75-100 % de B; disolvente A: MeOH al 10% / H₂O al 90% con H₃PO₄ al 0,2%; Disolvente B: MeOH al 90% / H₂O al 10% con H₃PO₄ al 0,2 %. HPLC > 99% (Tr 1,80 min); CL/EM (ES+) 552,25 (M+H, 100); [α]_D²⁵_C - 166,99 ° (c 1,00, MeOH). Análisis GC: CH₂Cl₂ 4,94%; Anal. calculado para C₂₉H₃₃N₃O₆S•0,16 H₂O•0,35 CH₂Cl₂: C, 60,37; H, 5,87; N, 7,20; S, 5,49; H₂O, 0,49; CH₂Cl₂, 5,02. Encontrada: C, 59,95; H, 5,89; N, 7,03; S, 5,38; H₂O, 0,47; CH₂Cl₂, 4,94.

Intermedio 11



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/-)-. A una solución de (+/-) ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (100 mg, 0,177 mmol) en una mezcla de THF/metanol (2, p ml/2,0 ml), se añadió una solución de NaOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en condiciones de microondas durante 5 minutos. Después se concentró, acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL preparativa para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (59 mg, rendimiento del 60%). EM m/z 552(MH⁺), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,25 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,69 - 2,98 (m, 2 H) 3,02 (s, 2,28 H) 3,02 (s, 3,72 H) 3,41 (d, J=15,00 Hz, 0,62 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (d, J=15,00 Hz, 0,38 H) 5,26 (d, J=15,00 Hz, 0,38 H) 5,45 (d, J=14,64 Hz, 0,62 H) 6,94 - 7,02 (m, 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

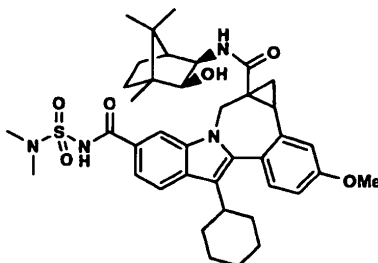


A una solución de (+/-) ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi- (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml) se añadieron cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a.5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N5-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N1a-[(2R, 3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]-TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó con solución de HCl 1N. Se separó un sólido marrón, que se recogió mediante filtración. Después, este material se fraccionó mediante HPLC preparativa en las condiciones siguientes. Columna: Waters Sunfire 19mm x 100 mm; Disolvente A: CH₃CN al 10% / H₂O al -90% + TFA al -0,1%; Disolvente B: CH₃CN al 90% / H₂O al -10% + TFA al -0,1%; Programa: Iniciar con disolvente al 65%, tiempo de retención inicial durante 5 min, después incrementar gradualmente al disolvente B al 90 % con un caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/ciclo.

Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a.5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N5-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)- [parcial]-eluye antes que Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-^{1a}.5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N5-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N1a-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)- [parcial]-en las condiciones de HPLC descritas anteriormente. El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro, 230 mg, rendimiento del 36 %). EM m/z 703(MH⁺), Tiempo de retención: 3,936 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) 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, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 7,99 (s, 0,18 H) 8,09 (d, J=1,22 Hz, 0,82 H).

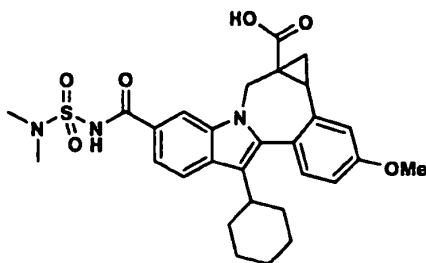
Intermedio 13



Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1^a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]-. TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) se añadieron a una solución de (+/-) ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-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 temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se acidificó con solución de HCl 1N. Se separó un sólido de color marrón, que se recogió mediante filtración. Después, este material se fraccionó mediante HPLC preparativa en las condiciones siguientes. Columna: Waters Sunfire 19mm x 100 mm; Disolvente A: CH₃CN al 10% / H₂O al -90% + TFA al -0,1%; Disolvente B: CH₃CN al 90% / H₂O al -10% + TFA al -0,1%; Programa: Iniciar con disolvente al 65%, tiempo de retención inicial durante 5 min, después incrementar gradualmente al disolvente B al 90 % con un caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/ciclo.

Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]-eluye antes que Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1^a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]-en las condiciones de HPLC descritas anteriormente. El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro, 215 mg, rendimiento del 34%). EM m/z 703(MH⁺), Tiempo de retención: 4,038 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,38 H) 0,75 (s, 1,86 H) 0,76 (s, 1,86 H) 0,84 (s, 1,86 H) 0,85 (s, 1,14 H) 0,89 - 2,18 (m, 18,9 H) 2,52 (m, 0,38 H) 2,70 (m, 0,62 H) 2,85 (m, 0,38 H) 2,97 (m, 0,62 H) 3,03 (s, 2,28 H) 3,04 (s, 3,72 H) 3,33 - 3,39 (m, 0,62 H) 3,43 - 3,51 (m, 1,24 H) 3,73 - 3,77 (m, 0,38 H) 3,78 - 3,84 (m, 0,38 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,90 (s, 1,14 H) 4,14 (d, J=14,65 Hz, 0,38 H) 5,11 (d, J=14,65 Hz, 0,38 H) 5,44 (d, J=15,26 Hz, 0,62 H) 6,68 (d, J=4,88 Hz, 0,62 H) 6,96 - 7,03 (m, 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).

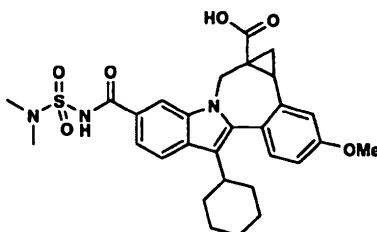
Intermedio 14



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil] amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-,(-)-. Una solución de NaOH 10N (2,0 ml, 20 mmol) y 4 ml de agua se añadieron a una solución de cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N⁵-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(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 hora. Después se concentró, se acidificó con una solución de HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite naranja. El producto bruto se purificó después mediante columna HPLC preparativa, para dar el producto como un sólido amarillo claro (80 mg, rendimiento del 64 %). Rotación específica

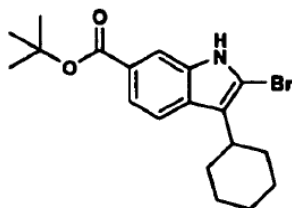
media -130,85°; Disolvente MeOH; longitud de onda 589 nm; 50 cm célula. EM m/z 552(MH⁺), Tiempo de retención: 3.760 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 -3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J=14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J=15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J=15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J=15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (d, J=2,75 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J=1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J=8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J=8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J=8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J=8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J=8,55 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J=8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J=1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J=1,22 Hz, 0,38 H).

Intermedio 15



10 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+)-*. Una solución de NaOH 10N (1,8 ml, 18 mmol) y 4 ml de agua se añadieron a una solución de cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N⁵-[[dimetilamino] sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R, 3S)- -3- hidroxil- 4,7,7- trimetilbicyclo [2.2.1] hept- 1,8- il]- -11- metoxi-, (1aS)- [parcial]-
15 (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 hora. Se concentró, se acidificó con una solución de HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite naranja. El producto bruto se purificó después mediante columna HPLC preparativa, para dar el producto como un sólido amarillo claro (80 mg, rendimiento del 64 %). Se efectuó una columna de HPLC para dar el producto en forma de un sólido amarillo claro (68 mg, rendimiento del 67%). Rotación específica media
20 174,73°; Disolvente MeOH; longitud de onda 589 nm; 50 cm célula. EM m/552 (MH⁺), Tiempo de retención: 3,773 min. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1H) 2,92 -3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J=14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J=15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J=15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J=15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 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)
25 8,29 (d, J=1,22 Hz, 0,38 H).

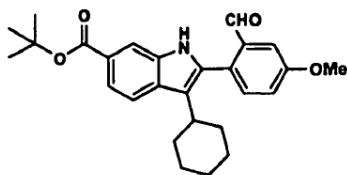
Intermedio 16



30 *Ácido 1-H-indol-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexilo, éster 1,1-dimetiletilico.* 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (80 g, 0,24 ml) en bicloruro de metileno seco (1,2 l) y THF (100 ml) se añadieron tamices moleculares activados (4A, 80 g) y carbonato de plata (275 g, 0,99 m). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y gota a gota se añadió bromuro de t-butilo (142 g, 1,04 m). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se monitorizó mediante TLC (hexano-acetato de etilo 80:20, R_f (Producto) = 0,7). Si quedó algo de ácido de bromo sin convertir se añadió un 10 % adicional de carbonato de plata y la agitación se continuó durante 2-4 h adicionales. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho fino de celito. El filtrado se lavó con dicloruro de metileno (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el producto bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. 230-400 malla,, con un gradiente de acetato de etilo en éter pet. 0-2 %). Las fracciones homogéneas se combinaron y evaporaron a presión reducida para dar 80 g (85 %) del compuesto del título. HPLC: 90,1 % (TR= 6,56 min), Columna: C18 BDS, (50X4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de 0,1% de TFA en agua: ACN (30→100→30), Caudal= 0,8 ml/min. CLEM: 99,8% (TR= 4,44 min), Columna: Geneis, C18 50X4,6 mm Fase móvil: Gradiente de 0,1% de ácido fórmico en agua: ACN (70→ 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 376,5; RMN de ¹H (CDCl₃) (400 MHz) δ 1,37 - 1,40 (m, 3H, cyc, Hexilo), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,80 -1,94 (dos grupos de m, 3H, & 4H respectivamente, cyc, parte hexilo), 2,81 (m, 1H, CH de cyc,Hexilo - bencílico), 7,70 - 7,75 (m, 2H, Indol-H_{4y5}), 8,04 (s, 1H, Indol-H7), 8,52 (s, 1H, Indol-NH).

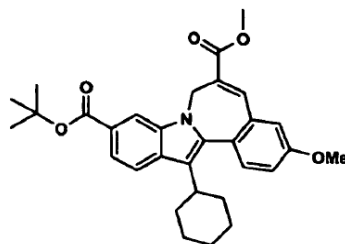
45

Intermedio 17



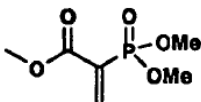
- 5 *Ácido 1H-indol-6-carboxílico 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-, éster 1,1-dimetiletilico.* 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de terc-Butilo (72 g, 0,19 m) se disolvió en una mezcla de 1:1 de tolueno y etanol (720 mL) y se desgasificó. Después se añadió LiCl (23,9 g, 0,51 m), seguido de carbonato sódico (720 ml, solución 1,0M desgasificada por separado) y Pd-tetrakis (13,1 g, 0,011 m). Después de agitar durante 0,25 h, se añadió ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (41,1 g, 0,22 m) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 4 horas. Después, la reacción se monitorizó mediante TLC (hexano-acetato de etilo, 80:20, R_f (producto)= 0,55). Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (1,0 l), seguido de acetato de etilo (1,0 l). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Rendimiento 75 g (74%). HPLC: 99,7% (TR= 6,30 min), Columna: C18 BDS (4,6 x 50 mm), SC-307, Fase móvil A: Gradiente de 0,1% de TFA en agua: ACN (30→100→30), Caudal= 0,8 ml/min. CLEM: 98,0% (TR= 5,28 min), Columna: Gcncis, C 18 (50X4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de 0,1% de ácido fórmico en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M - 1 = 432,2; RMN de ¹H (DMSO -d₆) (400 MHz) δ 1,40 - 1,48 (m, 3H, cic, Hexilo), 1,57 (s, 9H, t-Bu), 1,84 - 1,90 (m, 7H, cic, Hexil parc), 3,09 (m, 1H, CH of cic,Hexil -bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H, arilo H₂), 7,06 (d, 1H, arilo H₃), 7,08 (s, 1H, arilo H₆), 7,23 (d, 1H, Indol-H₅), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Indol-H₄), 7,70 - 7,75 (m, 2H, NH + Indol-H₇), 8,06 (s, 1H, CHO).
- 10
- 15

Intermedio 18



- 20 *Ácido 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico, 13-ciclohexil-, éster 10-(1,1-dimetiletil) 6-metilico.* El 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxilato de terc-butilo (62,5 g, 0,144 m) se disolvió en DMF seco (1,2 l) y se agitó mecánicamente. Después se añadió carbonato de cesio (84 g, 0,17 m) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (pureza de 65 - 70% en CG, 56,2 g, 0,18 m) y la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 4 horas y la reacción se monitorizó mediante TLC (hexano-acetato de etilo, 80:20, R_f (producto)= 0,7). Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta la TA y se inactivó con agua (1,0 ml). Precipitó un sólido amarillo, que se recogió mediante filtración y se secó al aire. Este material se suspendió después en metanol, se filtró y se secó al vacío, para dar el producto en forma de un polvo amarillo (70 g, 90%). HPLC: 99,1% (TR= 6,45 min), Columna: C18 BDS (4,6 x 50 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1 % en agua:ACN (30→100→30), Caudal = 0,8 ml/min. CLEM: 100% (TR= 7,00 min), Columna: Geneis, C18 (50X4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de 0,1% de ácido fórmico en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M + 1 = 502,2; RMN de ¹H (CDCl₃) (400 MHz) δ 1,10 -1,30 (m, 3H, cyc,Hexilo), 1,64 (s, 9H, t-Bu), 1,77 - 2,07 (m, 7H, cyc,Hexilo parc), 2,80 (m, 1H, CH de cyc,Hexilo - bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, COOCH₃), 4,15 y 5,65 (dos a, pico, 1H cada, alílico CH₂), 6,95 (s, 1H, arilo H₆), 7,01 (d, 1H, arilo H₂), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, arilo H₃), 7,70 (d, J = 4 Hz, 1H, Indol-H₅), 7,84 (s + d, 2H, olefinico H + Indol-H₄), 8,24 (s, 1H, indol - H₇); RMN de ¹³C (CDCl₃) (100,0 MHz) δ 166,92, 165,71, 158,96, 142,28, 136,47, 13,50, 134,61, 132,43, 132,01, 129,73, 124,78, 124,68, 120,33, 119,39, 119,04, 115,62, 115,05, 111,27, 80,27, 55,49, 52,50, 39,09, 36,81, 33,40, 28,38, 27,15, 26,28).
- 25
- 30
- 35

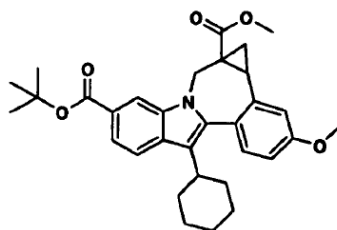
Intermedio 19



- 40 *Ácido 2-propenoico, 2-(dimetoxifosfinil)-, éster metílico.* En un matraz de 5 l de fondo redondo de cuatro bocas, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de la temperatura y una entrada de N₂ se cargó

paraformaldehído (40,5 g, 1,35 mol), MeOH (2 l) y piperidina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en N₂ durante 3 horas. Después de enfriar hasta 50 °C, se añadió 2-(dimetoxifosforil)acetato (150 g, 0,824 mol) en una porción. La mezcla de reacción se continuó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se concentró al vacío para dar un aceite incoloro. El aceite anterior se disolvió en tolueno seco (1 l) en un matraz de 3 l de cuatro bocas y fondo redondo equipado con un controlador de temperatura, una entrada de N₂, un agitador magnético y un aparato Dean-Stark. A la solución se añadió TsOH.H₂O (5,2 g). Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo azeotrópicamente para eliminar el metanol durante 18 horas. Después de enfriar hasta la TA, la solución se concentró al vacío, para dar un aceite amarillo, que se destiló al vacío a 150-155 °C/0,2 mmHg, para dar el producto como un aceite incoloro (135,0 g). Pureza, 90% en base a la RMN de ¹H, RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 87,0 (dd, J= 42,4 y 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 20,5 y 1,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,76 (s, 3H).

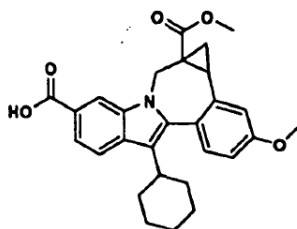
Intermedio 20



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metilico, (+/-). A una suspensión agitada de cloruro de trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) en nitrógeno se añadió hidruro sódico (96 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30-45 minutos y, después, se añadió ácido 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-, -10-(1,1-dimetiletil)6-metiléster (1,03 mmol) en porciones pequeñas. La suspensión se diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 3-4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. Un sólido separado, que se recogió mediante filtración y se lavó con agua, y después se secó durante la noche, para dar 1,15 g de producto bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3% de MeOH en DCM), para proporcionar el compuesto del título puro (0,96 g): CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): Se observó que el producto existía en rotámeros interconvertibles, como se pone de manifiesto mediante el espectro RMN del compuesto.

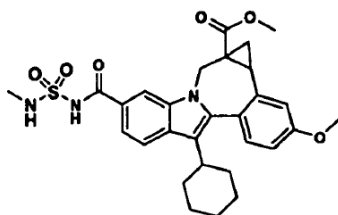
El procedimiento siguiente es un ejemplo de un procedimiento para efectuar la resolución de ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico racémico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metilico, (+/-). Una muestra de ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metilico, (+/-) 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 SFC quiral preparativa usando las condiciones siguientes: Columna Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ; fase móvil: MeOH al 8 % en CO₂; Temp: 35°C; Caudal: 2 ml/min durante 16 minutos; monitorizado UV a 260 nm; Inyección: 5 μL of ~20,0 mg/ml en IPA:ACN (8:2).

Intermedio 21



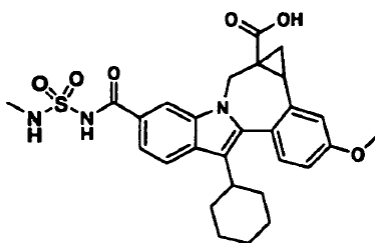
Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster 1a-metilico, (+/-). A una solución de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, éster terc-butílico (515 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió TFA (5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante aproximadamente de 8 a 12 horas. Después, la reacción se evaporó hasta sequedad, para dar el compuesto del título (0,47g, 100%). CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): A partir de los espectros RMN de los compuestos se observó que el producto existía como una mezcla de rotámeros de interconversión.

Intermedio 22



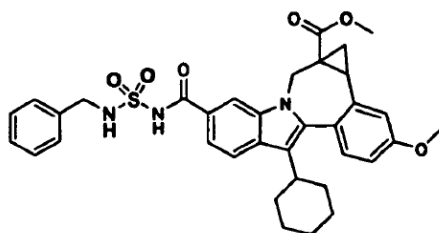
5 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-, éster metílico.* Una solución de ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) en CDI (64 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 1 hora a 60 °C. 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 (0,1N) y salmuera, y después se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. ESI-EM (m/e)= 552 (M+H⁺). 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]-.* El 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, se disolvió en una mezcla de THF, MeOH (2 ml, 2 ml). NaOH 2,5M (ac.) (1,2 ml, 3 mmol) se añadieron después y la reacción se agitó a 22 °C durante 2 horas. Después, la solución se neutralizó con HCl 1M (ac.) (3 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se suspendió con H₂O y los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con H₂O y se secaron para dar el compuesto del título (160 mg, 0,30 mmol). ESI-EM (m/e)= 538 (M+H⁺). Este material se usó sin purificación adicional.

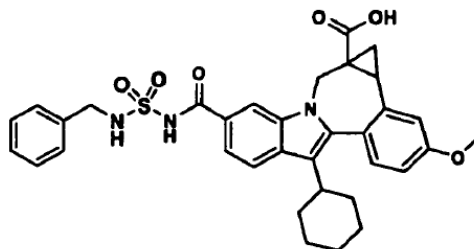
Intermedio 24



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-, 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 (200 mg, 0,44 mmol) y CDI (92 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante 1 hora a 60 °C. 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 (0,1N), salmuera, y se secó (sulfato sódico) y se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. ESI-EM (m/e)= 628 (M+H⁺).

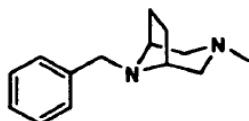
30

Intermedio 25



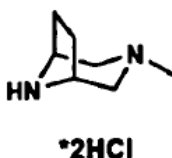
5 *Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(fenilmetil) amino]sulfonil]amino]carbonil]-, (+/-)-. El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino) sulfonil]amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1^a(2H)-carboxílico, comenzando a partir de (+/-) ácido 8-ciclohexil-1,1^a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1^a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,2-a][2]benzazepin-5-carboxílico. ESI-EM m/e 613 (MH⁺), RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,22 - 2,20 (m, 13H) 3,27- 3,31 (m, 1 H) 3,47 (d, J=14,95 Hz, 0,6 H) 3,92 (d, J=2,44 Hz, 3 H) 4,04 (d, 0,4 H) 4,31 (d, J=2,75 Hz, 2 H) 5,24 (d, 0,4 H) 5,48 (d, 0,6 H) 7,02 (d, 1 H) 7,17 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 5 H) 7,39 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,80 (d, J=1,53 Hz, 0,4 H) 7,85 (dd, J=8,39, 6,87 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=1,53 Hz, 0,6 H). Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles, como se pone de manifiesto a partir del espectro de RMN del compuesto.*

Intermedio 27



15 *3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octano, 3-metil-8-(fenilmetil)-. El clorhidrato de cis-1-bencil-2,5-bis(clorometil)pirrolidina (37,5 g, 0,13 mol) (preparado como se ha descrito en la solicitud de patente publicada WO200232902) se suspendió en CH₃CN (900 ml) en un matraz de 5 l de fondo redondo y de 3 bocas equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y un termómetro. La suspensión agitada se calentó hasta 50 °C, se añadió NaHCO₃ (97 g, 1.1 mol) y la suspensión se calentó hasta 70 °C. Se añadió NaI (50 g, 0,33 mol) y se agitó a 70 °C durante 5 minutos, punto en el cual se fijó un embudo de adición encima del condensador. Al embudo de adición se añadió 48 ml de MeNH₂ acuoso al 40 % (0,55 mol) en 850 ml de CH₃CN, y esta solución se añadió gota a gota (la tasa de adición se mantuvo entre 10-15 ml/min). La adición se completó tras 75 minutos, punto en el cual la reacción se enfrió hasta la TA, los sólidos se filtraron y el disolvente se concentró hasta ~800 l. La reacción se vertió en EtOAc (800 ml) y se lavó con NaOH 1N (2 x 100 ml). Las fases acuosas se reextrajeron con EtOAc (2 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se introdujo en gel de sílice (620 g) y se eluyó con 2,8 % de MeOH/0,4 % de NH₄OH conc. en CHCl₃ (total 6 l). Las fracciones puras se recogieron de 2 l a 4 l. La concentración di 8,76 g (rendimiento del 32 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79 - 1,87 (m, 2 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,27 - 2,37 (m, 2 H) 2,54 - 2,63 (m, 2 H) 3,10 (s, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,30 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H). Procedimiento CL: Disolvente A= MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 %, Disolvente B: MeOH al 90 %/H₂O al 10 %/TFA al 0,1 %, %B inicial= 0 % Final %B= 100, Caudal= 4 ml/min, tiempo de gradiente= 2 min, tiempo de recorrido= 3 min, Columna: Phenomenex-Luna 10μ m C18 50 mm x 3,0 mm, Tr = 0,23 min; EM: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 217,3. Se obtuvieron 6,1 g adicionales de fracciones mixtas de la columna (pureza > 80 % mediante integración de RMN de ¹H).*

Intermedio 28



35 *3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octano, 3-metil-, diclorhidrato. N-metil-N-bencilbicyclodiamina, (14,22g, 65,7 mMol) se disolvió en 650ml de metanol y se añadieron 17 ml de ácido clorhídrico acuoso 12M. La solución se introdujo en un frasco Parr en nitrógeno y a la reacción se añadieron 3,6 g de hidróxido de paladio sobre carbono al 20%. La mezcla se introdujo en un frasco agitador Parr a 0,4 MPa durante 17 horas. La reacción se consideró completa mediante análisis TLC (la placa de gel de sílice eluyó con 10 partes por volumen de solución de amoníaco en metanol disuelto en 90 partes por volumen de cloroformo). La reacción se filtró a través de un tapón de Celite®, después se aclaró*

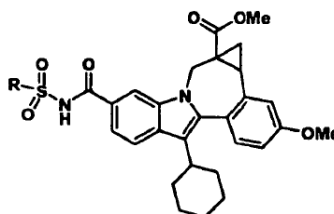
5 secuencialmente con agua y metanol. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se añadieron metanol y benceno hasta que se obtuvo una solución homogénea. Después se añadieron 75 ml de ácido clorhídrico 2,0M en éter dietílico. Los volátiles se retiraron de la solución del producto al vacío. En última instancia se obtuvo un sólido amarillo claro mediante azeotropismo repetido de agua de la solución de producto usando una mezcla de metanol/benceno. El producto s-lido, 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1] octano se secó al vacío durante la noche para obtener 11,98 g (91 %) de un sólido higroscópico. El producto se extrajo del matraz u se introdujo en una bolsa tipo guante en nitrógeno debido a su naturaleza higroscópica. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,96 - 2,14 (m, 2 H) 2,34 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 2,66 (s, 3 H) 3,46 (d, J=11,90 Hz, 2 H) 3,58 (s, 3 H, contiene H₂O) 4,17 (s, 2 H) 9,92 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 11,39 (s, 1H); RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO-D6) δ ppm 24,04 (s, 1 C) 43,49 (s, 1 C) 52,50 (s, 1 C) 54,47 (s, 1 C).

Intermedios 29 y 30



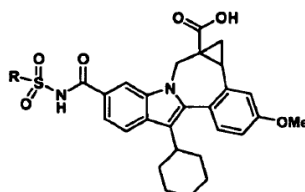
15 *Ácido 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, éster fenilmetílico y 3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo [3.2.1]octano*. A una solución de 8-boc-3,8-diaza bicyclo[3.2.1]octano (2,0 g, 9,421 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió trietilamina (1,44 ml, 10,363 mmol), gota a gota se añadió clorocarbato de bencilo (1,46 ml, 10,363 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y la agitación continuó durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó después con agua y se acidificó con solución de HCl 1N. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró, para dar un aceite espeso incoloro como producto bruto. 70 mg de este material se disolvieron después en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente y TFA se evaporaron después, para dar una mezcla de los dos compuestos del título como un aceite espeso incoloro.

Intermedio 31



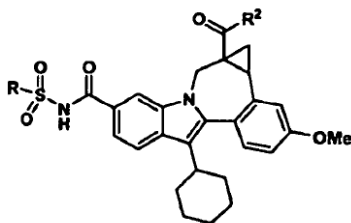
25 Procedimiento general para fabricar sulfonamidas. Una mezcla de ácido (1 eq.) y carbonilimidazol (1,5 eq.) en THF se calentó a 50 °C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadieron de forma consecutiva 1 eq. de sulfamida (R = NR₂) o sulfonamida (R = alquilo o arilo) y DBU (2 equiv.) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después del tratamiento final acuoso ácido, el producto bruto aislado se purificó mediante HPLC prep., para dar los intermedios del título.

Intermedio 32



30

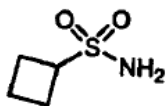
Procedimiento general para fabricar ácidos. Ésteres de metilo hidrolizados usando NaOH 1N en THF-MeOH.



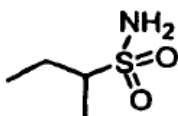
5 Procedimiento general para fabricar amidas para algunos ejemplos. Se combinaron derivados ácidos (1 eq.) con la amina correspondiente (1,2 eq.), trietilamina (2-3 eq.) y TBTU (1,3 eq.) en DMF anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas hasta la finalización del acoplamiento con amida. Los productos brutos aislados se purificaron mediante HPLC prep., para proporcionar las amidas deseadas.

Compuestos adicionales

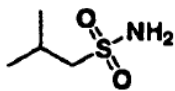
Compuestos adicionales se pueden preparar usando las vías siguientes.



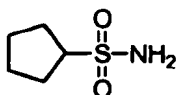
10 A un RBF de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadió bromociclobutano (3,49 ml, 37,0 mmol) y 70 ml de éter dietílico. El matraz se enfrió hasta -78 °C (baño de acetona/hielo seco). Después, a esta solución se añadió, a través de una jeringuilla, 2,0 eq. de una solución 1,7M de terc-butil-litio (43,6 ml, 74,1 mmol). La mezcla se agitó durante 60 minutos, después se introdujo con una cánula en un matraz de 500 ml que contenía cloruro de sulfurilo (6,00 ml, 74,1 mmol) en 30 ml de dietiléter a -78 °C. La suspensión se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla blanca se diluyó con 40 ml de éter dietílico, se filtró y se apartó. Un RBF de 500 ml de 3 bocas
 15 equipado con una barra de agitación y THF seco (10 ml) se enfrió hasta -65 °C con la ayuda de un baño de hielo seco/isopropanol y lentamente se roció amoníaco acuoso en el matraz. Después, mediante una jeringuilla se introdujo mediante goteo cloruro de ciclobutanossulfonilo (5,2 g, 33,6 mmol) previamente sintetizado (mezcla bruta en -200 ml de éster/THF). El rociado de gas amoníaco continuó durante 5 minutos adicionales. La mezcla se conservó a -65 °C durante 4 horas, después se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 100 ml de THF. El disolvente se evaporó para dar 2,1g de la sulfonamida deseada (rendimiento del 46%) como un sólido oleoso de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm: 1,81 - 1,89 (m, 2 H), 2,16 - 2,22 (m, 2 H), 2,23 - 2,31 (m, 2 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 6,68 (s, 2 H).



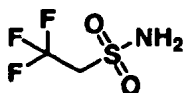
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 0,94 (m, 3 H), 1,20 (m, 3 H), 1,30 - 1,45 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,76 (m, 1H), 6,59 (s, 2 H).



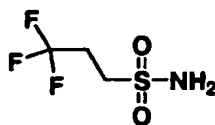
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,02 (d, J= 6,95 Hz, 6 H), 2,11 (m, 1 H), 2,86 (d, J= 6,22 Hz, 2 H), 6,71 (s, 2 H).



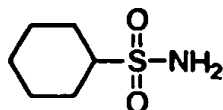
30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,51 - 1,66 (m, 4 H), 1,86 (m, 4 H), 3,37 (m, 1 H), 6,65 (s, 2 H).



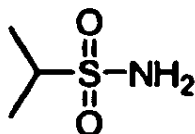
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 4,24 (m, 2 H), 7,46 (s, 2 H).



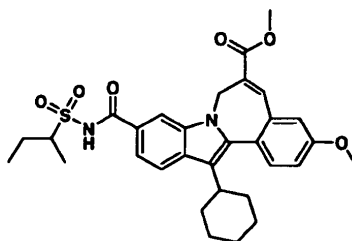
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 2,70 (m, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 7,01 (s, 2 H).



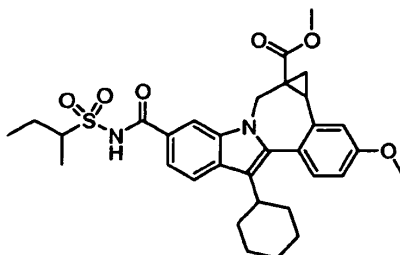
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,07 - 1,17 (m, 1H), 1,22 - 1,38 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,68 - 2,77 (m, 1 H), 6,57 (s, 2 H).



RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,22 (d, J=6,59 Hz, 6 H), 3,00 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H).

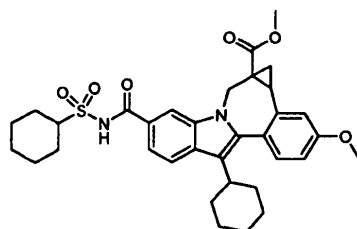


10 *10-((sec-butylsulfonyl)carbamoyl)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo*. En un matraz de fondo redondo de 100 ml (RBF) se añadió ácido carboxílico 1 (575 mg, 1,291 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (460 mg, 2,64 mmol) en THF (15 ml), para dar una solución amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 hora, después se calentó hasta 70 °C en un baño de aceite durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y se añadió sec-butilo sulfonamida (921 mg, 6,71 mmol) en 4 ml de THF junto con DBU neto (0,389 ml, 2,58 mmol). El RBF se devolvió al baño de aceite y se calentó durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador, se diluyó con 100 ml de DCM, se lavó x 3 con 100 ml de HCL 0,5M, después con 100 ml de H₂O y, por último, NaCl saturado. La mezcla orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para dar 713 mg de la acilsulfonamida deseada 2 como un sólido amarillo (rendimiento del 96 %), que se introdujo en vacío durante la noche. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-15
15 de reacción se transfirió a un embudo separador, se diluyó con 100 ml de DCM, se lavó x 3 con 100 ml de HCL 0,5M, después con 100 ml de H₂O y, por último, NaCl saturado. La mezcla orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para dar 713 mg de la acilsulfonamida deseada 2 como un sólido amarillo (rendimiento del 96 %), que se introdujo en vacío durante la noche. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna, de 10 μ, C18, de 4,6 x 30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis con una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleadas a un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A de 100% / 0% de disolvente B a 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min e el que el disolvente A era 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. RMN de ¹H (CD₃OD): δ ppm 0,84 - 0,92 (m, 3 H), 1,03 (t, J = 7,32 Hz, 3 H), 1,23 (m, 1 H), 1,28 - 1,44 (m, 7 H), 1,58 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 3 H), 2,17 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 3,69 (m, 2 H), 3,83 - 3,91 (m, 3 H), 7,02 (s, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 8,25 (s, 1 H). CL/EM: m/z 565,22, R_f 2,192 min., 97,5 % de pureza.

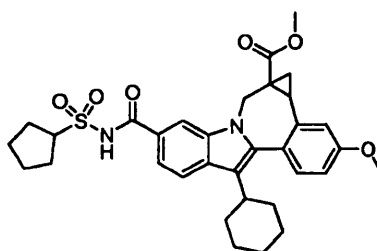


30 *5-((sec-butylsulfonyl)carbamoyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-*

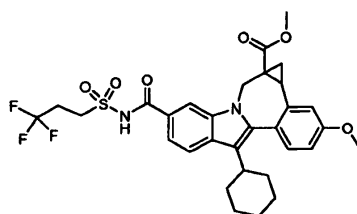
5 *carboxilato de metilo*. A 63,1 mg de NaH al 95% en 5 ml de DMF seco en un RBF de 100 ml se añadieron 629 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 minutos. Una solución del intermedio 9 (en 7 ml de DMF) se añadió mediante jeringuilla y la reacción se agitó durante 15-20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente hasta 0°C con un baño de hielo, se añadió 1 ml de HCl 1M, seguido de 60 ml de agua helada. La mezcla heterogénea se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido amarillo se lavó con agua helada. El sólido se suspendió en metanol al 2%/DCM y se purificó usando una Biotage Horizon MPLC empelando una columna 40+M con un gradiente de disolvente de metanol al 2%/DCM a metanol al 10%/DCM. Se obtuvieron 450 mg (rendimiento del 62 %) del compuesto en forma de un sólido amarillo tras la evaporación del disolvente. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna, de 10 μ , C18, de 4,6 x 30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis con una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleadas a un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A de 100% / 0% de disolvente B a 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min e el que el disolvente A era 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,03- 1,14 (m, 3 H), 1,19 - 1,34 (m, 2,65H), 1,43 (m, 5 H), 1,55 - 1,66 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,89 - 1,94 (m, 2 H), 1,99 - 2,14 (m, 3 H), 2,64 - 2,95 (m, 2 H), 3,35 (d, J=15,00 Hz, 0,65 H), 3,48 (m, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,90 - 3,98 (m, 0,35 H), 5,17 (m, 0,35 H), 5,36 (m, 0,65 H), 6,91 - 6,98 (m, 1 H), 7,09 (m, 0,35 H), 7,16 (m, 0,65 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 7,52 - 7,65 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,09 (s, 0,35 H), 8,29 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 579,31, Rf 2,167 min., pureza del 95,2 %.



25 *8-ciclohexil-5-((ciclohexilsulfonil)carbamoi)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo*. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 0,23 (m, 0,35 H), 1,14 - 1,53 (m, 10 H), 1,60- 1,79 (m, 3 H), 1,91 (m, 3 H), 2,09 (m, 1,65 H), 2,18 (m, 3 H), 2,81 - 2,98 (m, 3 H), 3,41-3,46 (m, 0,65 H), 3,50 (m, 2 H), 3,71 - 3,79 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,99 - 4,04 (m, 0,35 H), 5,25 (m, 0,35 H), 5,45 (m, 0,65 H), 6,97 - 7,02 (m, 1 H), 7,13 (m, 0,35 H), 7,21 (m, 0,65 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 1 H), 8,11 (s, 0,35 H), 8,32 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 605,42, Rf 2,223 min., pureza del 99,2 %.

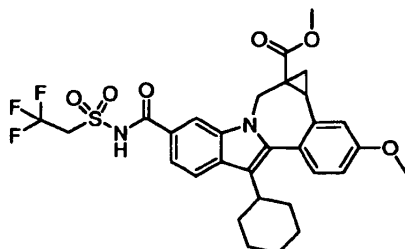


30 *8-ciclohexil-5-((ciclopentilsulfonil)carbamoi)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo*. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 0,23 (m, 0,35 H), 1,27 (m, 2,65 H), 1,39 (m, 2 H), 1,60 - 1,79 (m, 7 H), 1,91 - 2,19 (m, 8 H), 2,67 - 2,97 (m, 2 H), 3,47 (m, 0,65 H), 3,50 (m, 3 H), 3,78 - 3,87 (m, 3 H), 4,10 (m, 0,35 H), 4,29 (m, 1 H), 5,22 (m, 0,35 H), 5,43 (m, 0,65 H), 6,98 - 7,02 (m, 1 H), 7,14 (m, 0,35 H), 7,21 (m, 0,65 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,85 - 7,91 (m, 1 H), 8,10 (s, 0,35 H), 8,32 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 591,33, Rf 2,200 min., pureza del 100 %.



8-ciclohexil-11-metoxi-5-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)carbamoi)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,25 (m, 1,65 H),

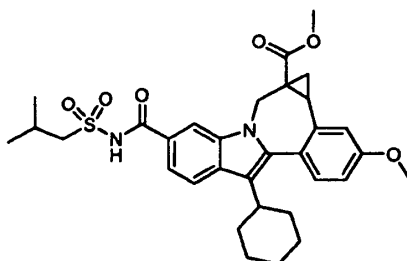
1,41 (m, 2 H), 1,65 (m, 1 H), 1,76 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,61 - 2,84 (m, 6 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 3,35 - 3,40 (m, 0,65 H), 3,48 (m, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,86 (m, 3 H), 3,89 - 3,98 (m, 0,35 H), 5,18 (m, 0,35 H), 5,38 (m, 0,65 H), 6,96 - 7,01 (m, 1 H), 7,13 (m, 0,35 H), 7,20 (m, 0,65 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,13 (s, 0,35 H), 8,34 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 619,32, Rf 2,188 min., pureza del 99,5 %.



5

8-ciclohexil-11-metoxi-5-(((2,2-trifluoroetil)sulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,13 (m, 0,35 H), 1,18 (m, 1,65 H), 1,38 (m, 2 H), 1,57 - 1,62 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,96 - 2,05 (m, 1 H), 2,60 - 2,90 (m, 1,35 H), 3,17 - 3,22 (m, 0,65 H), 3,45 (m, 2 H), 3,74 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 4,04 - 4,10 (m, 3 H), 4,38 - 4,53 (m, 2 H), 5,06 (m, 0,35 H), 5,18 (m, 0,65 H), 6,90 - 6,96 (m, 1 H), 7,06 (m, 0,35 H), 7,13 (m, 0,65 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,63 (m, 0,65 H), 7,70 - 7,80 (m, 1,35 H), 8,14 (s, 0,35 H), 8,33 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 605,29, Rf 2,178 min., pureza del 96,5 %.

10



15

8-ciclohexil-5-((isobutilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,17 (m, 0,35 H), 1,09 (m, 6 H), 1,22 (m, 1,65 H), 1,38 (m, 2 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,96 - 2,05 (m, 2 H), 2,15 - 2,39 (m, 1 H), 2,61 - 2,87 (m, 2 H), 2,96 (d, J = 6,22 Hz, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 5,06 - 5,11 (m, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,67 - 7,82 (m, 2 H), 8,20 (s, 0,35 H), 8,39 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 579,30, Rf 2,190 min., pureza del 96,2%.

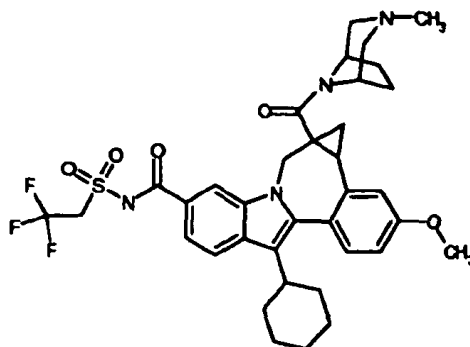
20

25

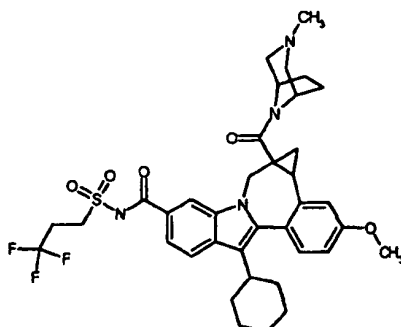
30

35

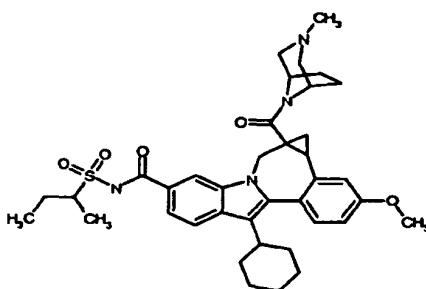
Procedimiento general para la transformación de ésteres de fórmula I en las correspondientes amidas. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió hidróxido sódico 1N (3 eq., 1,583 ml) y éster con puentes 1 (1 eq., 0,528 mmol) en metanol (4,00 ml) y THF (4,00 ml), para dar una solución amarilla. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 3 equivalentes de HCl 1N, el producto se diluyó con acetato de etilo, después se extrajo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y posterior evaporación de los volátiles dio los ácidos carboxílicos 2 en rendimiento casi cuantitativo. A una solución 0,10 mmol de ácido carboxílico 2 en 1 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra en un vial dram 2 equipado con una tapa de rosca revestida con Teflon™ se añadieron 0,3 mmol (3 eq.) de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) en 1,0 ml de DMF anhidro, seguido de la adición de 0,1 mmol (2 eq.) de la amina 3 en 1,0 ml de DMF anhidro y ,4 mmol de N,N-diisopropiletilamina neta. La reacción se agitó en un mezclador VWR Vortex-Genie 2 a temperatura ambiente durante la noche. Después, los volúmenes de reacción se redujeron en un Savant Speedvac y los productos brutos se suspendieron en 1,2 ml de metanol y se purificaron usando una HPLC preparativa Shimadzu empleando metanol/agua y tampón de ácido trifluoroacético al 0,1 % con una columna Phenomenex Luna, de 10 μm , C18, 30 mm x 100 mm, a un gradiente de 40-100 % de B y un caudal de 40 ml/min en 10 minutos con una retención de 5-10 minutos, para dar las carboxamidas 4 en forma de sólidos amorfos amarillos (rendimiento del 65 %-70 %). Los datos de CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una columna analítica Shimadzu CL /Micromass Platform LC (ESI+) a 220 nm usando el siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex de 10 μm C18, 4,6 x 30 mm), Sistema disolvente I (gradiente de 0-100% B, donde B = 90% metanol de calidad para HPLC, ácido trifluoroacético al 0,1%/10% de agua de calidad para HPLC), en 2 minutos con una retención de 1 minuto a un caudal de 5 ml/minuto.



- 5 *8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,16 (m, 0,20 H), 1,22 - 1,37 (m, 2,80 H), 1,45 (m, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,78 (m, 3 H), 1,92 - 2,21 (m, 5 H), 2,52 - 2,69 (m, 1 H), 2,81 (m, 3 H), 2,94 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,51 - 3,65 (m, 2 H), 3,85 - 3,92 (m, 3 H), 4,15 - 4,37 (m, 1 H), 4,66 (m, 3 H), 5,10 (m, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 7,15 (d, $J=1,83$ Hz, 0,20 H), 7,19 (d, $J=1,83$ Hz, 0,80 H), 7,30 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,89 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H). CL/EM: m/z 699,35, Rf 1,810 min., pureza del 98,0 %.



- 10 *8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,14 (m, 0,20 H), 1,19 - 1,33 (m, 2,80 H), 1,42 (m, 3 H), 1,76 (m, 3 H), 2,00 (m, 5 H), 2,54 (m, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,72 - 2,86 (m, 5 H), 2,87 - 3,01 (m, 2 H), 3,30 - 3,44 (m, 2 H), 3,49 - 3,63 (m, 2 H), 3,78 - 3,89 (m, 5 H), 4,17 - 4,29 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 6,96 - 7,03 (m, 1 H), 7,13 (d, $J=2,56$ Hz, 0,20 H), 7,17 (d, $J=2,56$ Hz, 0,80 H), 7,28 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=8,42$ Hz, 0,80 H), 7,59 (d, $J=8,42$ Hz, 0,20 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 7,97 (s, 0,80 H), 8,07 (s, 0,20 H). CL/EM: m/z 713,36, Rf 1,822 min., pureza del 98,7 %.



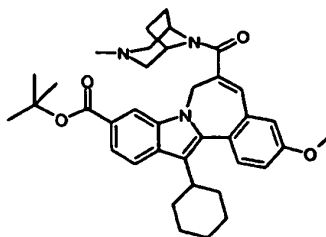
- 20 *N-(sec-butilsulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 0,17 (m, 0,20 H), 1,08 (t, $J=7,50$ Hz, 3 H), 1,19 - 1,34 (m, 1,80 H), 1,38 - 1,53 (m, 6 H), 1,70 (m, 5 H), 2,08 (m, 5 H), 2,40 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,82 (m, 3 H), 2,94 (m, 3 H), 3,27 (m, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 2 H), 3,49 - 3,65 (m, 2 H), 3,74 (m, 1 H), 3,84 - 3,92 (m, 3 H), 4,21 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 7,14 - 7,20 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 1 H). CL/EM: m/z 673,32, Rf 1,820 min., pureza del 98,2 %.

- 25 El isómero A y el Isómero B se obtuvieron a partir de la separación mediante SFC quiral de (1aR, 12bS)-N-(sec-butilsulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, que se preparó a partir del éster etílico quiral. Condiciones de separación en SFC: Columna: Chiralcel AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil: Alcohol isopropílico al 25 %/ CO_2 al 75%; Presión: 100 bares; Temperatura: 35 $^\circ\text{C}$; Caudal: 70 ml/min; UV: 260 nm; Inyección: 2 ml (~5 mg/ml en

IPA:ACN 9:1); Recogida: Isómero A (Pico 1) 35,0-41,5 min; Isómero B (Pico 2) 43,5-52,5 min. Isómero A. La HPLC analítica se realizó usando un instrumento Shimadzu-VP con detección UV a 254 nm y 256 nm. Procedimiento de HPCL analítica: Disolvente A= MeCN al 5%/H₂O al 95%/TFA al 0,1 %, Disolvente B: MeCN al 95%/H₂O al 5%/TFA al 0,1 %, %B inicial= 10, %B final= 100, tiempo de gradiente= 10 min, Caudal= 1 ml/min. Columna: Waters Sunfire DE 3,5 μm, C-18, 4,6 x 150 mm, Rt = 7,86 min. La CL/EM se realizó usando un instrumento Shimadzu-VP con detección UV a 220 nm y Waters Micromass. Procedimiento de HPCL: Disolvente A= MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,1 %, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O al 10%/TFA al 0,1 %, %B inicial= 0, %B final= 100, tiempo de gradiente= 2 min, Caudal= 5 ml/min. Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 673,56, HPLC Rt = 1,637 min. Procedimiento HPLC: Disolvente A= MeCN al 5%/H₂O al 95%-NH₄OAc 10 mM, Disolvente B: MeCN al 95%/H₂O al 5%-NR₄OAc 10 mM, %B inicial= 0, %B final= 100, tiempo de gradiente= 2 min, Caudal= 5 ml/min. Columna: Phenomenex Lina de 5 μm, C 18 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 673,54, HPLC Rt = 1,255 min. Rotación óptica: -74,75°, (3,21 mg/ml de MeOH, 589 nm, célula 50 mm).

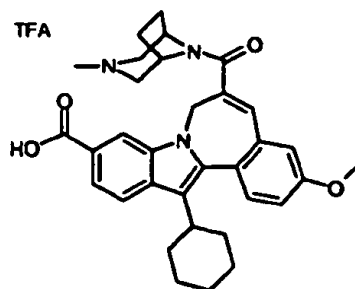
Isómero B. La HPLC analítica se realizó usando un instrumento Shimadzu-VP con detección UV a 254 nm y 256 nm. Procedimiento de HPCL analítica: Disolvente A= MeCN al 5%/H₂O al 95%/TFA al 0,1 %, Disolvente B: MeCN al 95%/H₂O al 5%/TFA al 0,1 %, %B inicial= 10, %B final= 100, tiempo de gradiente= 10 min, Caudal= 1 ml/min. Columna: Waters Sunfire DE 3,5 μm, C-18, 4,6 x 150 mm, Rt = 8,35 min. La CL/EM se realizó usando un instrumento Shimadzu-VP con detección UV a 220 nm y Waters Micromass. Procedimiento de HPCL: Disolvente A= MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,1 %, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O al 10%/TFA al 0,1 %, %B inicial= 0, %B final= 100, tiempo de gradiente= 2 min, Caudal= 5 ml/min. Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 673,53, HPLC Rt = 1,650 min. Procedimiento HPLC: Disolvente A= MeCN al 5%/H₂O al 95%-NH₄OAc 10 mM, Disolvente B: MeCN al 95%/H₂O al 5%-NH₄OAc 10 mM, %B inicial= 0, %B final= 100, tiempo de gradiente= 2 min, Caudal= 1 ml/min. Columna: Phenomenex Lina de 5 μm, C 18 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 673,54, HPLC Rt = 1,263 min. Rotación óptica: -75.36°, (3,29 mg/ml de MEOH, 589 nm, 50 mm célula).

Ejemplo de referencia



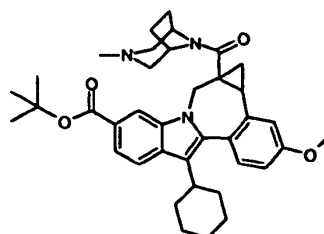
13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución en agitación de ácido 10-(*tert*-butoxicarbonil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (670 mg, 1,37 mmol) y la sal diHCl de 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (560 mg, 2,81 mmol) en DMF (6 ml) y TEA (1,2 ml, 8,2 mmol) se añadió HATU (680 mg, 1,8 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos (hasta comprobar la finalización mediante CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con agua (~35 ml) (se formó un precipitado) y se continuó la agitación. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en alto vacío a 55 °C para dar 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de *tert*-butilo (775 mg, 1,30 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo claro. El material se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz), CDCl₃) δ ppm 1,14 - 3,95 (m, 24H), 1,59 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 4,21 - 5,26 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H). Tiempo de retención en la CL-EM: 3,72 min; m/z 596 (MH⁺). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleadas a un caudal de 4 ml/min, un gradiente de disolvente A de 100% / 0% de disolvente B a 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de conservación de 5 min y un tiempo de análisis de 5 min e el que el disolvente A era 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización.

Ejemplo de referencia



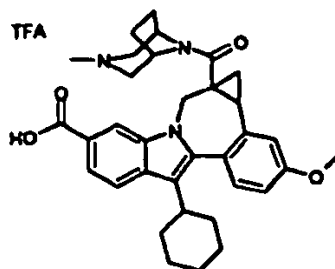
5 *Trifluoroacetato de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico.* El 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,504 mmol) se disolvió en CDE (5 ml) y, después, se añadió TFA (700 μ L, 9,09 MMOL) (la reacción tomó un color verde) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (conversión de \sim 70% mediante CLEM). Se añadió más TFA (700 μ L, 9,09 mmol) y la reacción se agitó 1 hora (hasta comprobar su finalización mediante CLEM). La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio, se diluyó con éter dietílico y se volvió a concentrar dos veces, para dar 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo (362 mg, 0,55 mmol, cuant.) como un sólido amarillo oscuro. Se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,06 - 2,13 (m, 21H), 2,68 - 2,86 (m, 1H), 3,36 - 3,50 (m, 2H), 3,90 (s,3H), 4,11 - 5,35 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H). Tiempo de retención en la CL-EM: 3,72 min; m/z 596 (MH $^+$). Tiempo de retención en la CL-EM: 2,50 min; 538 m/z (MH $^-$). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10 μ , C18 de 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución 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 conservación de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H $_2$ O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H $_2$ O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización.

Ejemplo de referencia

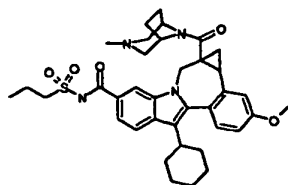


25 *8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxilato de terc-butilo.* Yoduro de trimetilsulfonio (375 mg, 1,69) se añadió e tres porciones a la suspensión en agitación de una dispersión de NaH al 60 % (68 mg, 17 mmol) en DMSO (1,5 ml) (se produjo espuma). La mezcla de reacción se agitó 20 minutos y, después, se añadió una solución de 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo (438 mg, 0,735 mmol) en DMSO (2,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h (no se obtuvo el producto deseado mediante CLEM). La mezcla de reacción se calentó a 90 $^{\circ}$ C durante 3 h (completa según CLEM), se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con HCl acuoso 0,25M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO $_4$), se filtraron y se concentraron hasta un aceite naranja 72009-057. El aceite se usó sin purificación adicional como material de partida en la preparación de trifluoroacetato de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,68 min; m/z 610 (MH $^+$). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10 μ , C18 de 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleadas a un caudal de 4 ml/min, un gradiente de disolvente A de 100% / 0% de disolvente B a 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de conservación de 5 min y un tiempo de análisis de 5 min e el que el disolvente A era 10% de MeOH / 90% de H $_2$ O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H $_2$ O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización.

Ejemplo de referencia



5 *Trifluoroacetato de 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro*
ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. El material de partida (448 mg, 0,735 mmol) se disolvió en
 CDE (6 ml) y, después, se añadió TFA (1,5 ml, 19 mmol) (la reacción tomó un color rojo oscuro) y la reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (completa según CELEM). La reacción se concentró en un evaporador
 rotatorio, se diluyó dos veces con éter dietílico y se volvió a concentrar hasta un aceite naranja. El residuo se
 suspendió con éter dietílico y los sólidos (360 mg, sólido amarillo) se recogieron mediante filtración y se aclararon
 con hexanos. Los sólidos de adición (52 mg de un sólido amarillo) se recogieron del filtrado y se aclararon con
 10 hexanos. Se demostró que los sólidos combinados eran Trifluoroacetato de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-
 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico
 (412 mg, 0,62 mmol, 84 %). El compuesto se aisló como una mezcla de enantiómeros y presentes en una mezcla
 1:5 de rotámeros o atropoisómeros. Para el isómero mayoritario: RMN de ¹H (300 MHz), CDCl₃) δ ppm 0,81 - 1,01
 (m, 2H), 1,13 - 2,65 (m, 18H), 2,62 (s, 3H) 2,69 - 3,70 (m, 2H), 3,60 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,36 - 5,30 (m,
 15 3H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J =2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d,
 J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H). Tiempo de retención en la CL-EM: 3,24 min; 554 m/z (MH⁺). Los datos de CL se
 registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de
 10u, C18 de 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las
 condiciones de elución empleadas a un caudal de 4 ml/min, un gradiente de disolvente A de 100% / 0% de
 disolvente B a 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de
 conservación de 5 min y un tiempo de análisis de 5 min e el que el disolvente A era 10% de MeOH / 90% de H₂O /
 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1 % de ácido trifluoroacético.
 Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización.

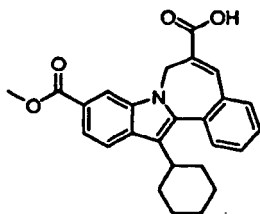


25 *8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclo*
propa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución en agitación de trifluoroacetato de ácido 8-
 ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-
 a][2]benzazepin-5-carboxílico (56 mg, 0,10 mmol) se añadió CDI (21,3 mg, 0,131 mmol) en THF (0,5 ml) y la mezcla
 de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió
 30 propano-1-sulfonamida (16 mg, 0,13 mmol) y, después, DBU (0,025 ml, 0,15 mmol, como una solución al 20% en
 THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió más DBU (-0,025 ml). La reacción se
 agitó 2 horas a temperatura ambiente, se calentó a 60 °C y se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de
 reacción se añadió más DBU (0,025 ml) y propano-1-sulfonamida (16,20 mg, 0,131 mmol) y la agitación continuó a
 temperatura ambiente durante 3 días. La se diluyó con EtOAc (2 ml) y se lavó con HCl 1M (2 ml). La capa orgánica
 se concentró hasta sequedad con una corriente de nitrógeno, se disolvió en MEOH (1,5 ml), se filtró y se purificó
 35 mediante HPLC preparativa (CH₃CH/H₂O con NH₄OAc 10 Mm) para dar 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-
 diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-(propilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-
 carboxamida (90 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 14 %) como un sólido amarillo. El compuesto se aisló como una
 mezcla de enantiómeros y presentes en una mezcla 1:2 de rotámeros o atropoisómeros. RMN de ¹H (500 MHz,
 CDCl₃) δ ppm -0,37 --0,20 (m, 0,33H), 0,24 - 0,29 (m, 0,33H), 0,89 - 3,03 (m, 31,33H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 3,89 (s,
 2H), 3,90 (s, 1H), 4,04 -4,67 (m, 1H), 4,74 (d, J = 14,7 Hz, 0,33H), 5,19 (d, J = 15,0 Hz, 0,67H), 6,93 (dd, J = 8,6, 2,4
 40 Hz, 0,33H), 6,96 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 0,67H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 0,33H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 0,67H), 7,29 (d, J = 8,6
 Hz, 0,67H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 0,33H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 0,33H), 7,64 (a d, J = 8,2 Hz, 0,67H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz,
 0,67H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 0,33H), 7,98 (s, 1H), Tiempo de retención en la CL-EM: 3,13 min; 659 m/z (MH⁺). Los
 45 datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna
 Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de
 detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleadas a un caudal de 4 ml/min, un gradiente de disolvente A de

100% / 0% de disolvente B a 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de conservación de 5 min y un tiempo de análisis de 5 min e el que el disolvente A era 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización.

5

Ejemplo de referencia



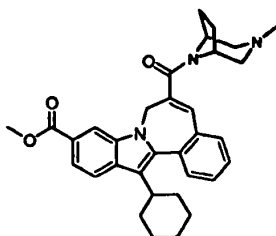
Ácido 13-ciclohexil-10-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico. Gota a gota se añadió tetrabutilamoniohidróxido (9,1 ml, solución al 40% en agua) a una solución enfriada (0, baño de hielo) que contiene 13-ciclohexil-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de dimetilo en THF (463 ml). La solución se mantuvo con enfriamiento continuo durante 50 minutos y después se concentró hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con HCl acuoso (0,5 N, 3 x 150 ml), se lavó con salmuera (150 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. CLEM: Tiempo de retención: 1,698 min. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 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 3 min, un tiempo de conservación de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue CH₃CN al 5%/H₂O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5%/CH₃CN al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. m/z 416(MH⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 12,97 (s, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 7,91 (m, 2 H), 7,63 (m, 5 H), 5,56 (s, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 3,89 (m, 3 H), 2,80 (m, 1 H), 1,99 (m, 6 H), 1,30 (m, 4 H).

10

15

20

Ejemplo de referencia



25

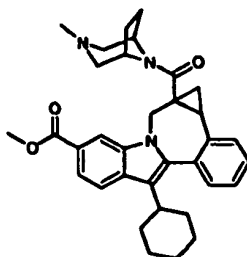
30

35

40

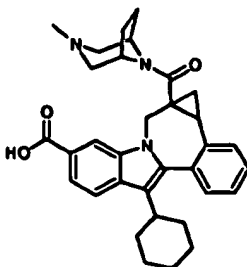
13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de metilo. TBTU (115 mg, 0,361 mmol) se añadió a temperatura ambiente en una porción que contiene ácido 13-ciclohexil-10-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (100 mg, 0,241 mmol), DIEA (0,17 ml, 0,964 mmol), 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano diclorhidrato (115 mg, 0,289 mmol) y DMF (2,4 ml). La solución se mantuvo durante 18 horas y se concentró. El residuo resultante se cargó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (4 x 15 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró, para dar un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. CLEM: Tiempo de retención: 2,272 min. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 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 3 min, un tiempo de conservación de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue CH₃CN al 5%/H₂O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5%/CH₃CN al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. m/z 524(MH⁺). Bruto RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,19 (s, 1 H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=8,78 Hz, J=1,46 Hz, 1H), 7,61 (m, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 6,96 (s, 1 H), 5,2 (s, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 2,81 (m, 4 H), 2,51 (s, 1 H), 1,95 (m, 15 H), 1,29 (m, 11 H), 0,76 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia

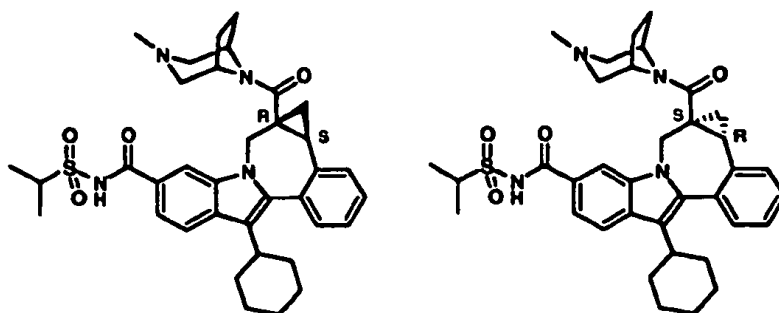


5 *8-ciclohexil-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxilato de metilo.* A una suspensión agitada que contiene yoduro de trimetilsulfoxonio (3,15 g, 14,3 mmol) en DMSO anhidro (6,9 ml) en nitrógeno se añadió hidruro sódico (dispersión al 60%, 573 mg, 14,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de metilo se añadió después en porciones pequeñas. La suspensión se diluyó con DMSO (2 ml) y después se calentó con agitación a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (1 ml). La reacción se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron, para dar un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. CLEM: Tiempo de retención: 2,238 min. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 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 3 min, un tiempo de conservación de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue CH₃CN al 5%/H₂O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5%/CH₃CN al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. m/z 538 (MH⁺).

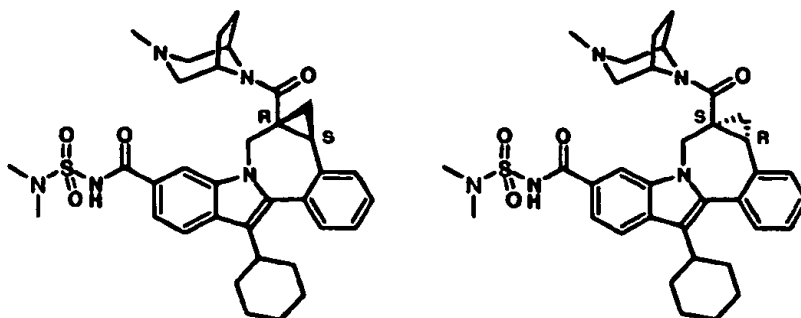
20 Ejemplo de referencia



25 *Ácido 8-ciclohexil-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico.* A una solución enfriado (-20 °C, hielo seco/acetona) que contiene 8-ciclohexil-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxilato de metilo y diclorometano (17 ml) se añadió, gota a gota, tribromuro de boro (1,0 M en CH₂Cl₂, 9,6 ml). La mezcla se agitó con enfriamiento continuo durante 10 min, se retiró del frío y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución se enfrió de nuevo (0 °C, baño de hielo) y se inactivó con agua (2 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), seguido por la lenta adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla bifásica resultante se repartió, la capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró, para dar un sólido amarillo. CLEM: Tiempo de retención: 2,187 min. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 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 3 min, un tiempo de conservación de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue CH₃CN al 5%/H₂O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5%/CH₃CN al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. m/z 524(MH⁺).



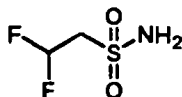
(1aR, 12bS)-8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidro ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida y (1aS, 12bR)-8-ciclohexil-N-isopropilsulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxamida. A una solución que contiene de ácido 8-ciclohexil-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (500 mg, 0,955 mmol), DMAP (58 mg, 0,477 mmol), 2-isopropilsulfonamida (176 mg, 1,43 mmol) y diclorometano (9,5 ml) se añadió EDCI (275 mg, 1,43 mmol) a temperatura ambiente en una porción. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con diclorometano adicional (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo naranja resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para dar un sólido amarillo como una sal TFA. CLEM: Tiempo de retención: 2,380 min. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 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 3 min, un tiempo de conservación de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue CH₃CN al 5%/H₂O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5%/CH₃CN al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. m/z 629(MH⁺). Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral en una columna ChiralPak AS-H, 5 micrómetros, 4,6 x 250 mm (MeOH al 12%/CO₂ al 88% fase móvil). Tiempos de retención: 12,60 min y 19,05 min. RMN (300 MHz, MeOD) ppm: 8,01 (m, 2H), 7,65(m, 2H), 7,47 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,56 (m, 0,5H), 3,44 (t, 2H), 3,30 (m 0,5H), 3,20-2,55 (serie solapante de multipletes, 6H), 2,53-1,7 (serie solapante de multipletes, 11H), 1,6-0 (serie solapante de multipletes, 12H).



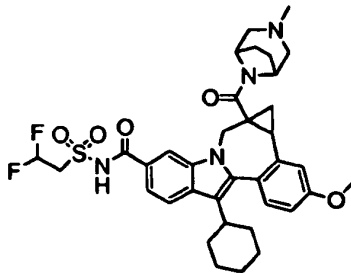
(1aR, 12bS)-8-ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidro ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida y (1aS, 12bR)-8-ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.

Estos compuestos se prepararon a partir de ácido 8-ciclohexil-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico en condiciones similares a las descritas para (1aS, 12bR)-8-ciclohexil-N-isopropilsulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxamida y (1aS, 12bR)-8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1, 1a, 2, 12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El residuo amarillo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para dar un sólido amarillo como una sal TFA. CLEM: Tiempo de retención: 2,746 min. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex® Luna de 10u, C18 de 4,6 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 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 3 min, un tiempo de conservación de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue CH₃CN al 5%/H₂O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H₂O al 5%/CH₃CN al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización. m/z 630(MH⁺). Los enantiómeros se separaron usando HPLC

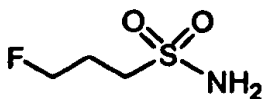
quiral en una columna ChiralPak AS-H, 5 micrómetros, 4,6 x 250 mm (MeOH al 12%/CO₂ al 88% fase móvil). Tiempos de retención: 13,16 min y 20,63 min. Todos los compuestos y ejemplos siguientes se analizaron mediante el siguiente procedimiento de CL: Columna: PHENOMENEX-LUNA 3, x 5 mm S10; Fase móvil: (A) 10:90 metanol-agua; (B) 90:10 metanol-agua, Tampón TFA al 0,1 %; Intervalo del gradiente: 0-100% B; Tiempo de gradiente: 2 min; Caudal: 14 ml/min, tiempo de análisis: 3 min; Detección: Detector UV a 220 nm; Detector 2: EM (ESI+).



A una solución de 2-bromo-1,1-difluoroetano (1,45 g; 10,00 mmol) en DMF (6 ml) se añadió tioacetato de potasio neto (1,371 g, 12,00 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se extrajo con éter (2x 25 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del éter dio el intermedio, HCF₂CH₂SCoCH₃ (1,18 g, 84,3%) como un aceite marrón claro que se disolvió en DCM (10 ml) y se mezcló con agua (10 ml). Se introdujeron burbujas de gas cloro en la solución agitada fría (0 °C) de dos fases de HCF₂CH₂SCoCH₃(1.18 g) hasta que el color verde permanente persiste y se mantiene durante 1-2 horas. La capa de DCM se separó y se lavó con NaHSO₃ al 10 %, agua, salmuera, y se secó (MgSO₄). La evaporación de DCM dio el intermedio HCF₂CH₂SO₂Cl (1,13 g) como un aceite amarillo claro que se trató con NH₃ (0,5M en dioxano, 40 ml) a 0 °C durante 1 hora. El MH₄Cl precipitado se filtró a través de un tapón de gel de sílice y, después, el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 2,2-difluoroetanosulfonamida como un aceite amarillo claro (736 mg). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm ~2,04 (sd s, 2H), 3,78 (m, 2H), 5,23 (m, 1H).

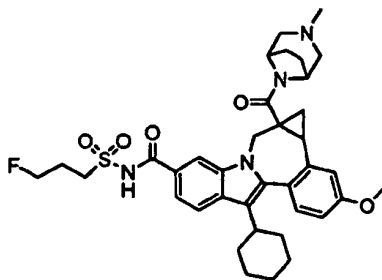


Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-(2,2-difluorometilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano- 8- carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin- 5- carboxamida. A una solución agitada de amida ácida (56 mg, 0,101 mmol) en THF an. (1 ml) se añadió CDI neto (24,60 mg, 0,152 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Consecutivamente se añadieron 2,2-difluoroetanosulfonamida (29,4 mg, 0,202 mmol) y DBU (0,046 ml, 0,303 mmol) y la mezcla se sonicó 2-3 horas. ELN se inactivó con metanol (1 ml) y se acidificó con pocas gotas de TFA y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para dar el producto y se aisló en sal mono de TFA como sólido beige. CL/EM: Tiempo de retención: 2,861 min; m/e 681 (MH⁺). Se observó que el producto existía en rotámeros interconvertibles mediante RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12 - 1,31 (m, J=4,27 Hz, 3 H), 1,32 - 1,55 (m, 4 H), 1,63 - 1,87 (m, 3 H), 1,87 - 2,11 (m, 5 H), 2,14 - 2,34 (m, 1 H), 2,34 - 2,90 (m, 8 H), 2,91 - 3,06 (m, 2 H), 3,35 - 3,54 (m, 1 H), 3,56 - 3,70 (m, J=14,95 Hz, 1 H), 3,83 - 3,95 (m, 3 H), 3,93 - 4,14 (m, 1 H), 4,14 -4,34 (m, 1 H), 4,36 - 4,64 (m, 1 H), 5,11 - 5,30 (m, 1 H), 6,11 - 6,41 (m, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, J=8,39, 2,59 Hz, 1 H), 7,08- 7,15 (m, J=2,44 Hz, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 7,56 - 7,72 (m, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, J=8,55 Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H).

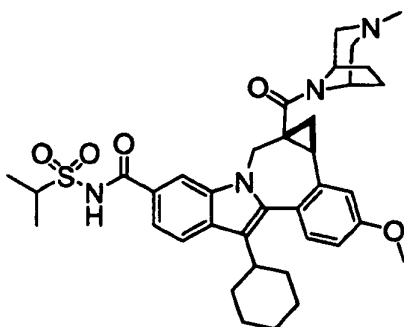


Una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,714 ml, 22,00 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada fría (0°C) de 3-fluoropropan-1-ol (1,562 g, 20 mmol) y TEA (3,35 ml, 24,00 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a 0-5 ° C durante ~2 h y se lavó con agua, Nahco₃ saturado, agua, salmuera, y se secó (MgSO₄). La evaporación de DCM dio metanosulfonato de 3-fluoropropilo en forma de un aceite incoloro (2,92 g, 93,6 %). A una solución agitada de 3-fluoropropil-metanosulfonato (2,9 g) en DMSO (20 ml) se añadió tioacetato de potasio neto (2,74 g, 24,00 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se extrajo con éter (2x 25 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). La evaporación del éter dio etanotioato de S-3-fluoropropilo en forma de un aceite marrón claro. Se introdujeron burbujas de cloro en la solución agitada fría (-10 °C) de dos fases de etanotioato de S-3-fluoropropilo (1,0 g, 7,34 mmol) en DCM (5 m) y agua (5,00 ml) hasta que apareció el color verde en la fase acuosa y se mantuvo durante 1-2 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados de DCM se lavaron con una solución de NaHSO₃ al 10 %, agua, salmuera, y se secaron (MgSO₄). La evaporación de DCM dio el intermedio cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo como un aceite marrón claro (405 mg, 34 %) que se trató con una solución de NH₃ anh. (10 ml, 0,5M en dioxano) y se agitó durante 30-45 minutos. El NH₄Cl precipitado se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 3-

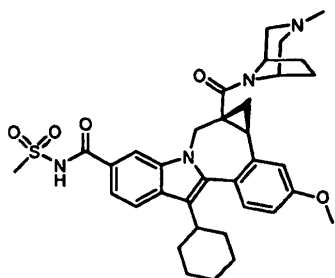
difluoroetano-1-sulfonamida como un aceite marrón (265 mg).



5 *Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-(3-fluoropropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin-5-carboxamida.* A una solución agitada de amida ácida (56 mg, 0,10 mmol) en THF an. (1 ml) se añadió CDI neto (24,60 mg, 0,152 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Consecutivamente se añadieron 3-fluoropropano-1-sulfonamida (28,6 mg, 0,202 mmol) y DBU (0,046 ml, 0,303 mmol) y la mezcla se soncó 2-3 horas. Rxn se inactivó con metanol (1 ml) y se acidificó con pocas gotas de TFA y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para dar el producto y se aisló en sal mono de TFA como sólido beige. CL/EM: 10 Tiempo de retención: 2,835 min; m/e 677 (MH+). Se observó que el producto existía en rotámeros interconvertibles mediante RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,13 - 0,37 (m, 1H), 1,08 - 1,31 (m, 2 H), 1,31 - 1,61 (m, 4 H), 1,70 - 1,86 (m, 2 H), 1,86 - 2,11 (m, 6 H), 2,13 - 2,36 (m, 3 H), 2,38 - 2,68 (m, 1 H), 2,69 - 3,01 (m, 3 H), 3,03 - 3,34 (m, J=68,99 Hz, 1 H), 3,35 - 3,84 (m, 7 H), 3,84 - 3,95 (m, 3 H), 3,95 - 4,12 (m, 1 H), 4,44 - 4,57 (m, J=5,20, 5,20, 5,20 Hz, 2 H), 4,58 - 4,72 (m, J=5,29, 5,29 Hz, 2 H), 5,03 - 5,30 (m, 1 H), 6,91 -7,02 (m, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, J=2,27 Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,52 - 7,69 (m, J=31,98 Hz, 1 H), 7,85 - 7,97 (m, J=7,93, 7,93 Hz, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 1 H).

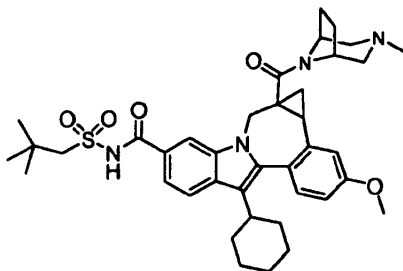


20 *(-)-8-ciclohexil-N-((2S,6R)-propano-2-sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin-5-carboxamida.* A una mezcla de amida ácida (341 mg, 0,62 mmol) y 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 2HCl (148 mg, 0,743 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió TEA (0,259 ml, 1,858 mmol) y HBTU (282 mg, 0,743 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ 0,3M acuosa (2 x 10 ml), agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se eliminó el disolvente y se purificó mediante columna Biotage 25M (MeOH/DCM:0 a 25%). La recolección se disolvió en 100 ml de EtOAc y se lavó con HCl acuoso (3 x 20 ml, 0,1M), una solución de NaHCO₃ 0,3M, salmuera, se secó (MgSO₄), se eliminó el disolvente, para dar el producto como un sólido amarillo (0,280 g, 68 %). Tiempo de retención en la CL-EM: 3,105; EM m/z (M+H) 659. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles mediante RMN de ¹H (400 MHz, McOD) δ ppm 1,37 (10 H, m), 2,37 (15 H, m), 3,76 (8 H, m), 3,88 (3 H, m), 4,36 (2 H, m), 5,06 (1 H, m), 6,97 (1 H, m), 7,17 (1 H, d, J=1,76 Hz), 7,27 (1 H, m), 7,55 (1 H, d, J=8,56 Hz), 7,85 (1 H, m), 7,98 (1 H, s a).

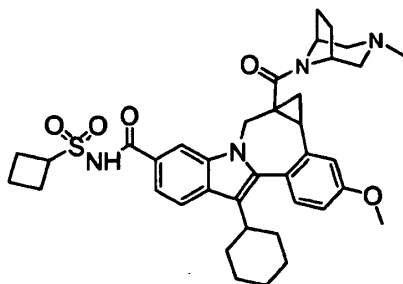


30 *(-)-8-ciclohexil-N-(metilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)*

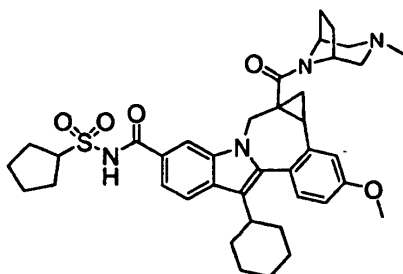
5 cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin-5-carboxamida. Etapa 1: El racemato se separó mediante columna ChiralCel OJ-H (EtOH al 15%/CO₂ al 85%), para dar enantiómeros ópticamente puros. Etapa 2: Un enantiómero se hidrolizó para dar el ácido correspondiente: Tiempo de retención en la CL-EM: 3,426; EM m/z (M+H) 523. Etapa 3: El derivado amida se purificó con HPLC prep y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 2,913; EM m/z (M+H) 631. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,36 (6 H, m), 1,7-3,2 (16 H, m), 3,48 (2 H, m), 3,43 (3 H, s), 3,67 (2 H, m); 3,91 (3 H, m), 4,59 (2 H, m), 5,24 (1 H, m), 6,96 (1 H, m), 7,12 (1H, d, J=2,52 Hz), 7,27 (1 H, m), 7,62 (1 H, m), 7,90 (1 H, m), 8,22 (1 H, s a).



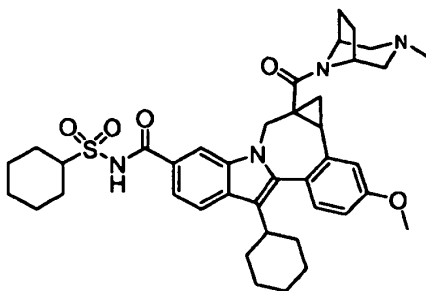
10 Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-(2,2-dimetilpropano-1-sulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin-5-carboxamida. El material de partida se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,263 min; EM m/z (M+H) 687. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ¹H NMR (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,21 (9 H, s), 1,41 (5 H, m), 1,99 (11 H, m), 2,40-4,50 (14 H, m), 3,89 (3 H, s), 5,17 (1 H, m), 6,97 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J=2,44 Hz), 7,30 (1 H, m), 7,51 (1 H, s a), 7,89 (1 H, d, J=7,93 Hz), 8,07 (1 H, m).



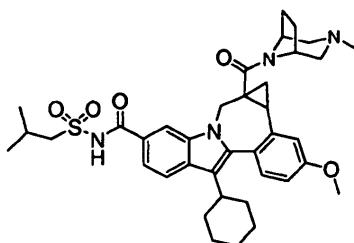
20 Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-ciclobutanosulfonyl-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. CL-EM tiempo de retención: 3,138 min; EM m/z (M+H) 671. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,37 (7 H, m), 2,01 (10 H, m), 2,63 (14 H, m), 3,46 (1 H, d), 3,62 (1 H, d, J=15,11 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,59 (2 H, m), 5,18 (1 H, m), 6,97 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J=2,52 Hz), 7,29 (1 H, m), 7,62 (1 H, m), 7,89 (1 H, m), 8,05 (1 H, s).



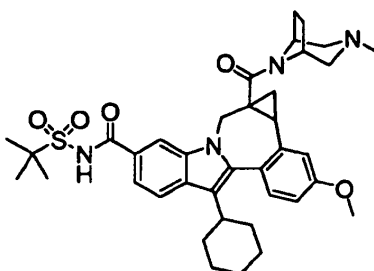
25 Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-ciclopentanosulfonyl-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,190 min; EM m/z (M+H) 685.



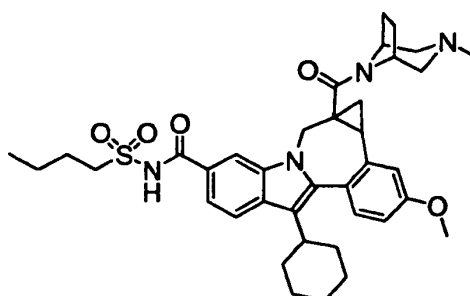
- 5 Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-ciclohexanosulfonil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,261 min; EM m/z (M+H) 699. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,61 (22 H, m), 2,86 (12H, m), 3,48 (1 H, m), 3,63 (1 H, d, J=15,11 Hz); 3,74 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 4,56 (2 H, m), 5,24 (1 H, m), 6,98 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J=2,27 Hz), 7,30 (1 H, m), 7,60 (1 H, m), 7,90 (1 H, m), 8,08 (1 H, s a).



- 10 Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-2-metilpropano-1-sulfonil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,210 min; EM m/z (M+H) 673. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,14 (6 H, m), 1,32 (3 H, m), 1,46 (4 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,80 (3 H, m), 2,07 (8 H, m), 2,33 (2 H, m), 2,68 (1 H, m), 2,95 (5 H, m), 3,33 (3 H, m), 3,49 (2 H, m), 3,66 (1 H, d, J=15,26 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,21 (1 H, m), 4,65 (1 H, m), 5,15 (0 H, d, J=14,95 Hz), 7,02 (1 H, dd, J=8,55, 2,44 Hz), 7,18 (0 H, d, J=1,83 Hz), 7,32 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,58 (0 H, m), 7,91 (1 H, m), 7,99 (0 H, sa a).

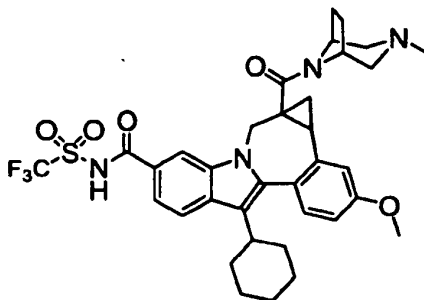


- 20 Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-(2-metilpropano-2-sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,226 min; EM m/z (M+H) 685.

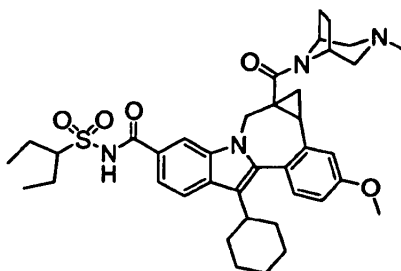


Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-(butanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo

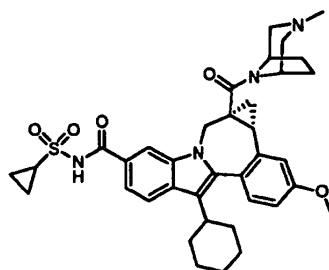
5 *[3.2.1]octano- 8- carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin- 5- carboxamida*. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. CL-EM tiempo de retención: 3,245 min; EM m/z (M+H) 673. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,94 (3 H, t, J=7,30 Hz), 1,24 (2 H, m), 1,46 (6 H, m), 1,90 (14 H, m), 2,72 (4 H, m), 3,02 (2 H, m), 3,41 (1 H, m), 3,62 (3 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,39 (2 H, m), 5,18 (1 H, m), 6,98 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J=2,52 Hz), 7,30 (1 H, m), 7,62 (1 H, m), 7,90 (1 H, m), 8,05 (1 H, s).



10 *Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-[(+/-)-(trifluorometanosulfonil)]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano- 8- carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin- 5- carboxamida*. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,203 min; EM m/z (M+H) 685. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,34 (5 H, m), 2,05 (8 H, m), 3,02 (12 H, m), 3,59 (1 H, d, J=15,11 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,51 (2 H, m), 5,16 (1 H, m), 6,98 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J=2,27 Hz), 7,29 (1 H, d, J=8,56 Hz), 7,58 (1 H, m), 7,86 (1 H, m), 8,05 (1 H, s a).

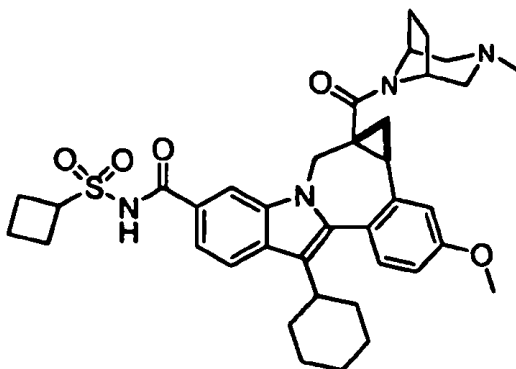


15 *Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-(pentano-3-sulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano- 8- carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin- 5- carboxamida*. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,250 min; EM m/z (M+H) 687. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles. RMN de ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,39 (37 H, m), 2,84 (2 H, m), 3,28 (0 H, s a), 3,59 (0 H, m), 3,73 (0 H, m), 3,89 (3 H, m), 4,23 (2 H, m), 5,18 (0 H, s a), 6,99 (1 H, m), 7,11 (1 H, a, s), 7,25 (1 H, m), 7,69 (0 H, s a), 7,86 (2 H, s a).



25 *Trifluoroacetato de (+/-)-8-ciclohexil-N-ciclopropilsulfonyl-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano- 8- carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1- a] [2] benzazepin- -5- carboxamida*. Etapa 1: El material racémico se separó en enantiómeros ópticamente puros usando una columna ChiralPak de 5 μm AS-H, 30 x 250 mm (EtOH al 15%/CO₂ al 85%), para el (-)-enantiómero (primer pico) y el (+)-enantiómero (Segundo pico). Etapa 2: A una solución de un isómero (0,397 g, 0,706 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se añadió NaOH 1N (2 ml, 2.000 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl frío (1N), salmuera, se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente, para dar el compuesto amida ácida como un sólido amarillo (0,387 g, 100%). Tiempo de retención en la CL-EM: 3,473 min; EM m/z (M+H) 549.

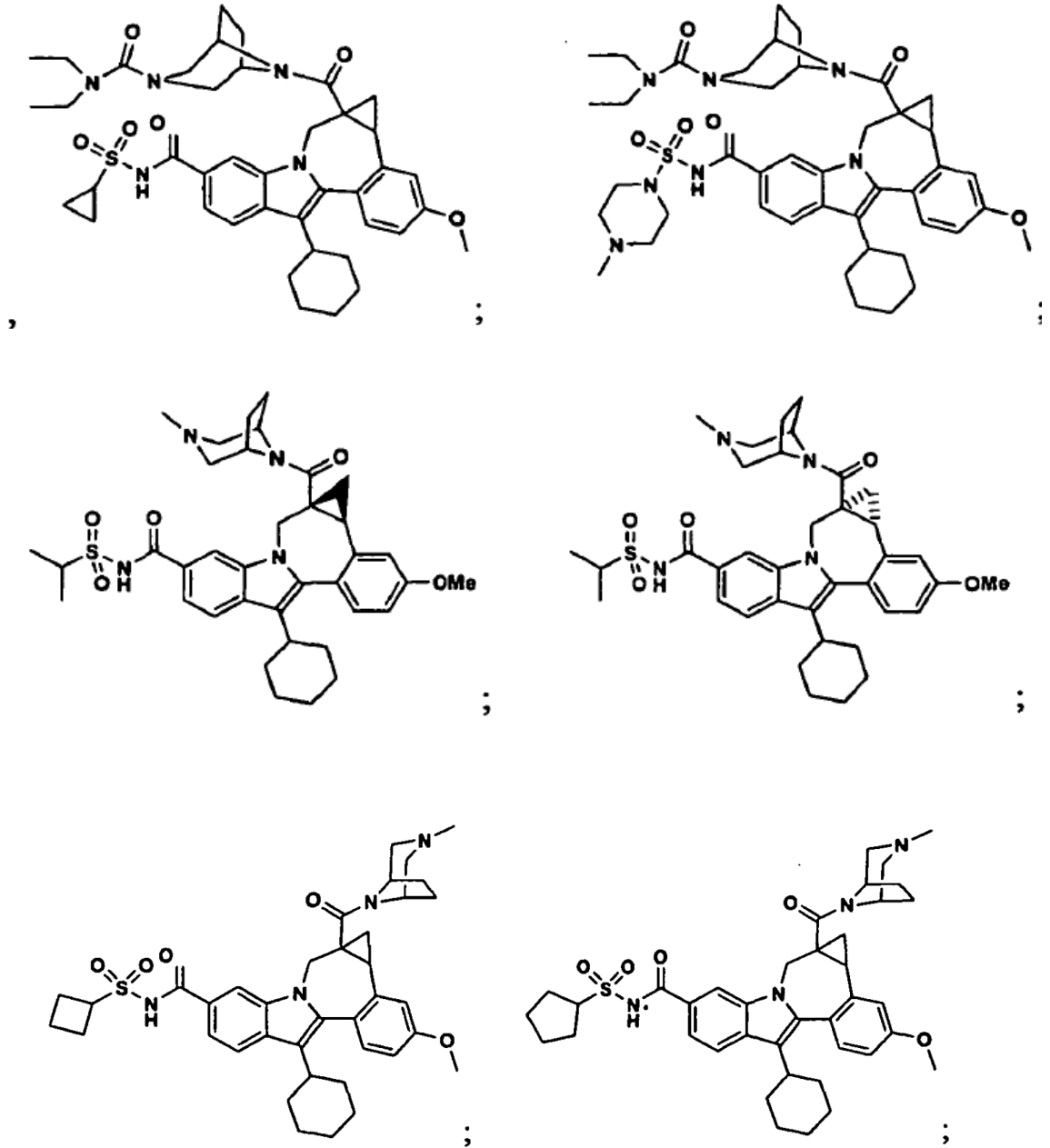
30 Etapa 3: La diamida se purificó y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 2,991 min; EM m/z (M+H) 657.

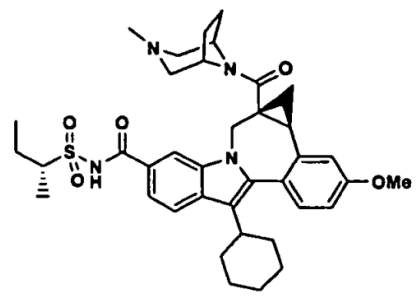
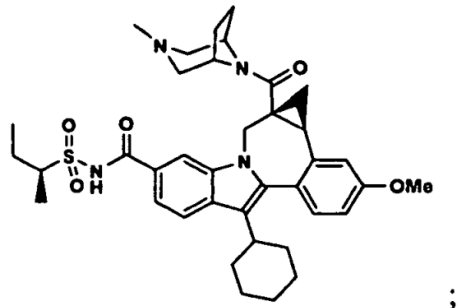
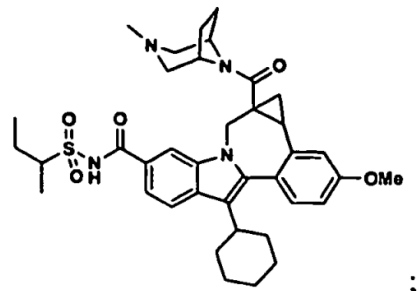
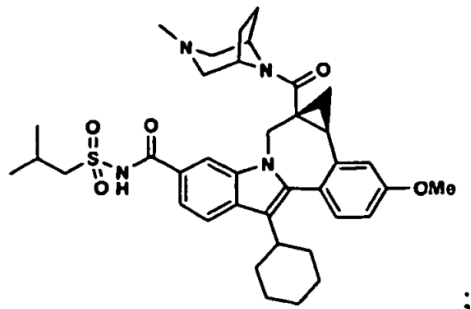
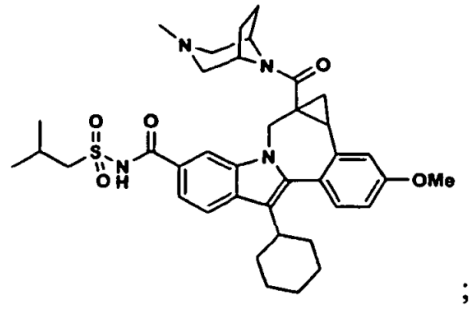
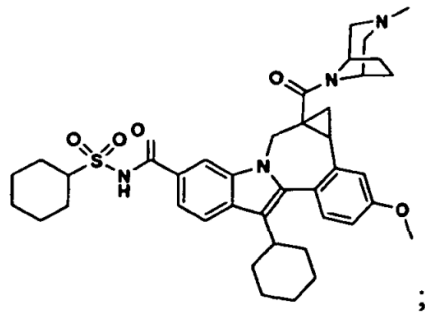


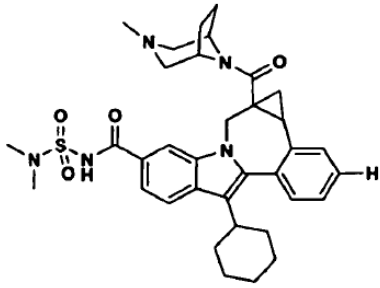
8-ciclohexil-N-(ciclobutanosulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d] indolo[2,1-a] [2] benzazepin-5-carboxamida. Etapa 1: A una suspensión del compuesto diéster (0,63 g, 1,189 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se eliminaron los disolventes al vacío, para dar el compuesto monoácido como un sólido marrón oscuro. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,686; EM m/z (M+H) 474. Etapa 2: A una mezcla del compuesto monoácido (100 mg, 0,211 mmol), ciclobutanosulfonamida (57,1 mg, 0,422 mmol), DMAP(103 mg, 0,845 mmol), y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (60,7 mg, 0,317 mmol) en un vial se añadió DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó mediante una columna de Biotage 25S (MeOH/DCM: 0a 25%) para dar el compuesto amida-éster en forma de un sólido amarillo (0,086 g, 68%). Tiempo de retención en la CL-EM: 3,528; EM m/z (M+H) 591. Etapa 3: A una solución de este compuesto (86 mg, 0,146 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1N (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl frío (1N), salmuera, se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente, para dar el mono ácido como un sólido marrón. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,463; EM m/z (M+H) 563. Etapa 4: La diamida se purificó mediante HPLC preparativa y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención en la CL-EM: 3,128; EM m/z (M+H) 671.

REIVINDICACIONES

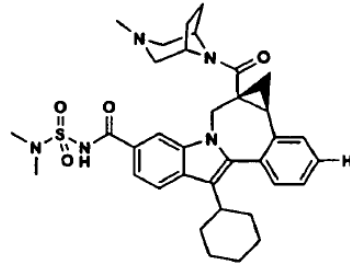
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



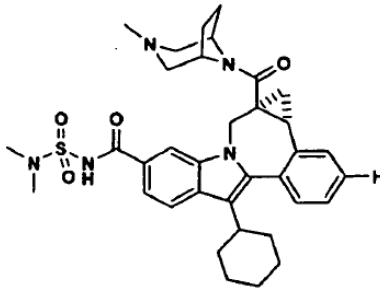




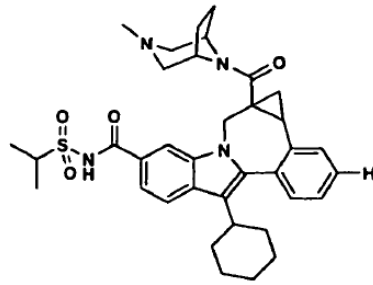
;



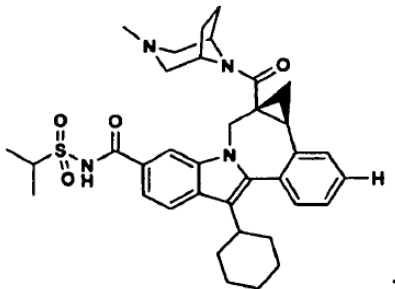
;



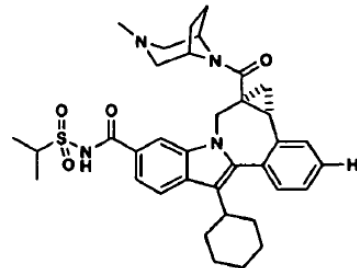
;



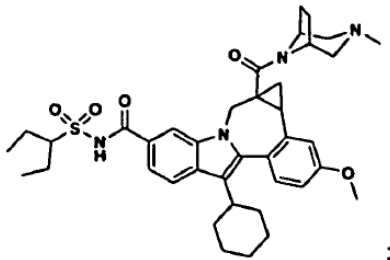
;



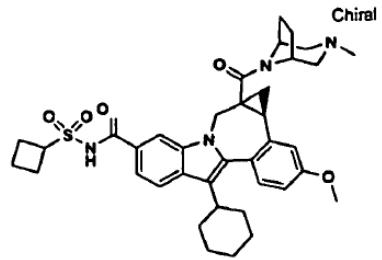
;



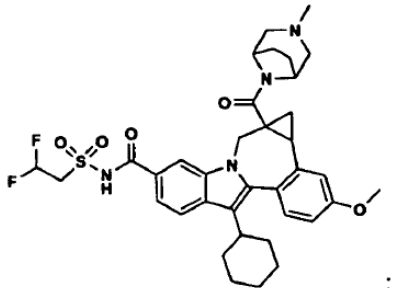
;



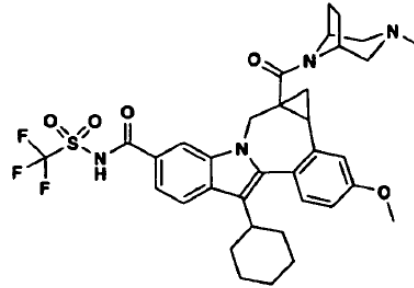
;



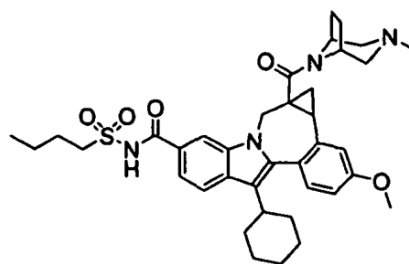
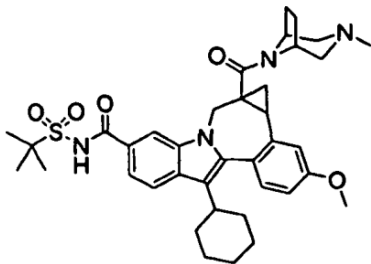
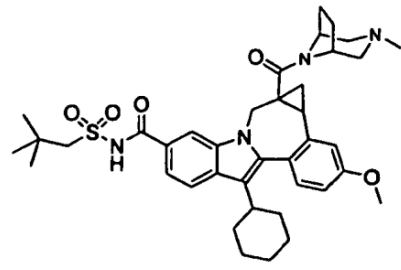
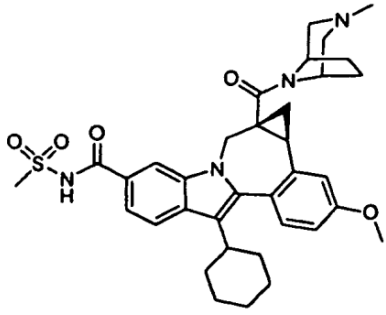
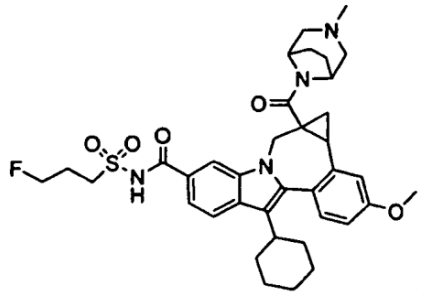
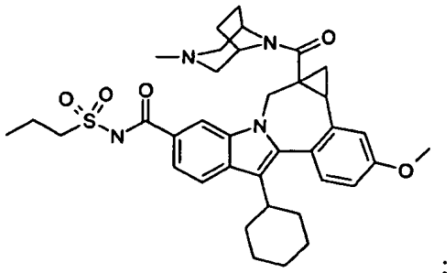
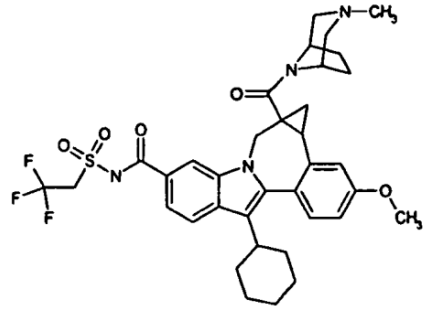
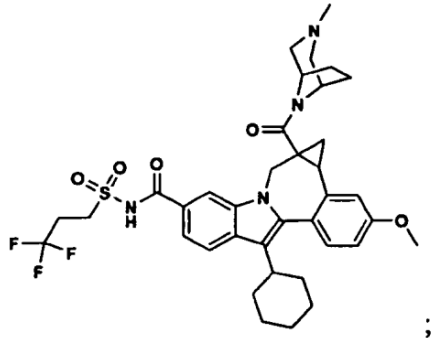
;



;

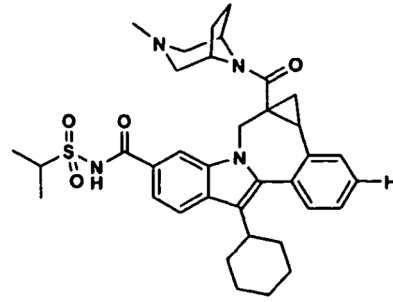
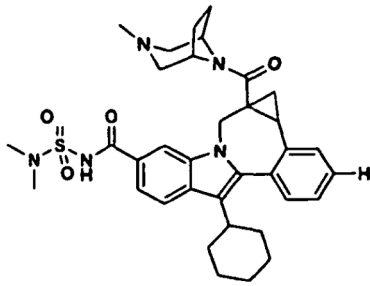
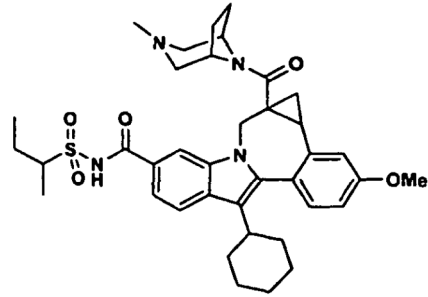
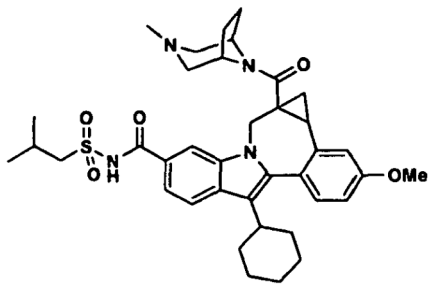


;



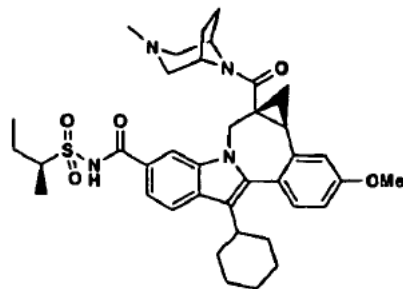
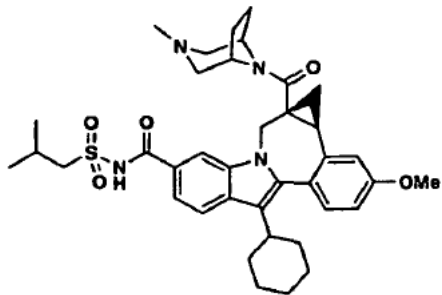
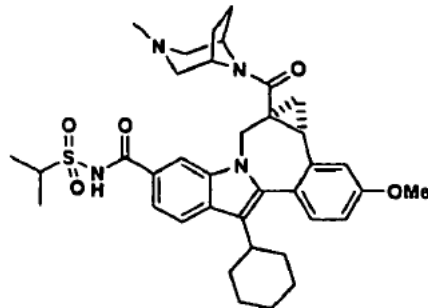
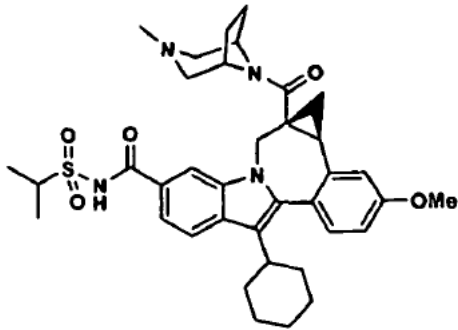
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

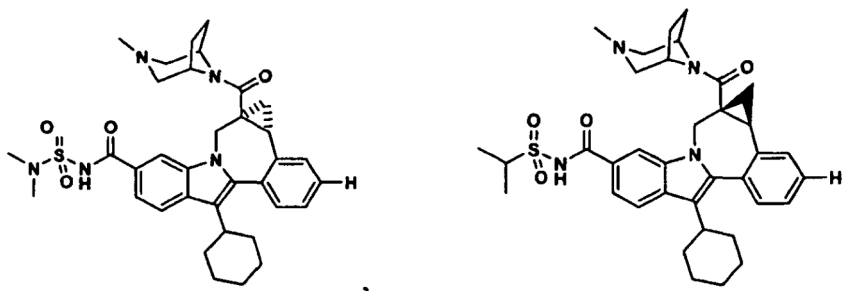
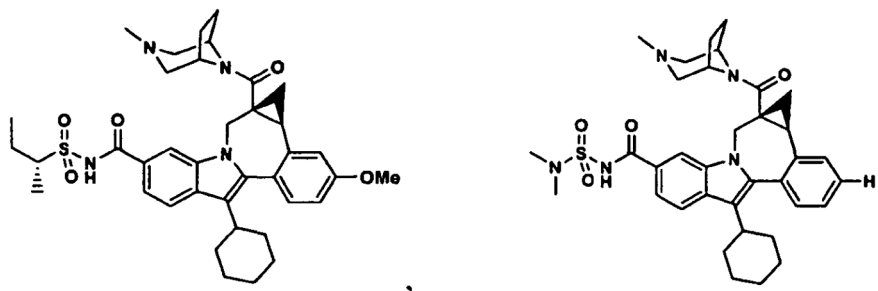
2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



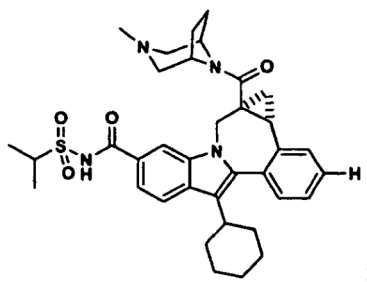
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en





y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. La composición de la reivindicación 4, que además comprende al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para VHC, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleuquinas, inhibidores de la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serina proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.
- 15 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de la infección por hepatitis C.
- 20 7. El compuesto de la reivindicación 6, que además comprende administrar al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para VHC, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleuquinas, inhibidores de la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serina proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.