

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 247**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08797248 .5**  
96 Fecha de presentación: **06.08.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2178878**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54 Título: **Compuestos tetracíclicos para el tratamiento de hepatitis C**

30 Prioridad:  
**09.08.2007 US 954813 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.06.2012**

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

72 Inventor/es:  
**BERGSTROM, Carl, P. y  
MARTIN, Scott, W.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 383 247 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos tetracíclicos para el tratamiento de hepatitis C

**Antecedentes de la invención**

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

VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la similitud extensiva en la región no traducida 5', VHC se ha clasificado como un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de una fase abierta de lectura única ininterrumpida.

Se encuentra considerable heterogeneidad dentro de la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificados en todo el genoma de VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales de VHC difieren en su distribución mundial y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue sin estar clara a pesar de numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos en la patogénesis y terapia.

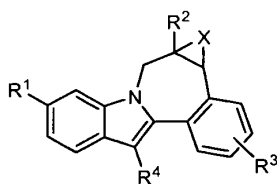
El genoma de ARN de VHC monocatenario es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene una fase abierta de lectura única (ORF) que codifica una poliproteína grande sencilla de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde en el punto de unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N terminal de NS3 (también denominada proteasa NS3) y media en todas las escisiones posteriores cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para el resto de sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece cumplir múltiples funciones, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente asistiendo en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los acontecimientos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada polimerasa de VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC. La proteína NS5B de 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 WO 2006/046030 y WO 2006/020082 desvelan compuestos de indol tetracíclicos que tienen actividad contra virus de la hepatitis C que son por lo tanto útiles en el tratamiento de infecciones de hepatitis C. J. Med. Chem. 2006, 49, 6950-6953 desvela inhibidores de ARN polimerasa de NS5B de virus de la hepatitis C que contienen un armazón tetracíclico conformacionalmente restringido.

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

**Descripción de la invención**

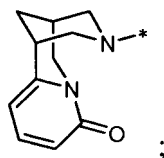
Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



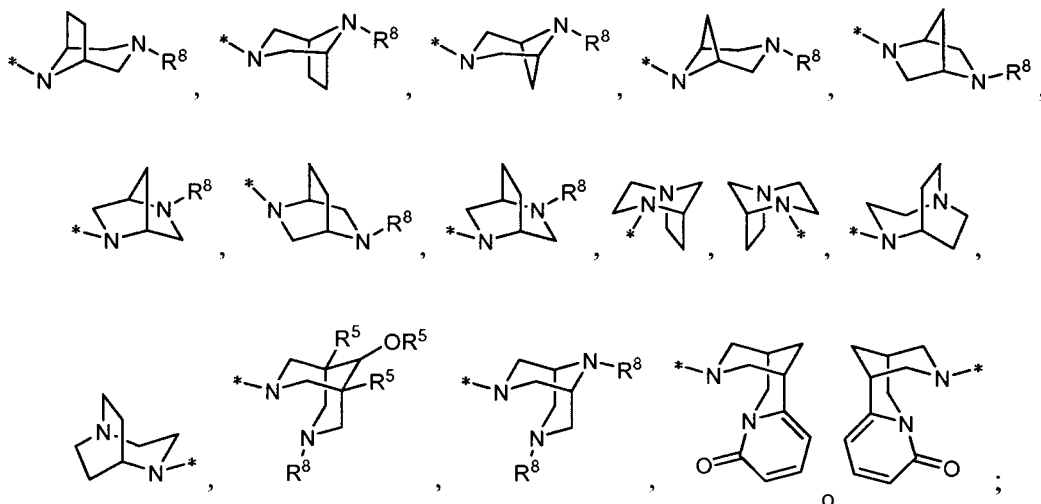
I

2





R<sup>14</sup> es hidroxilo, alcoxi, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N, ((R)<sub>2</sub>N)alquilo, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alquil(R<sup>5</sup>)N, (R<sup>12</sup>)alquilo, (R<sup>12</sup>)alquil(R<sup>5</sup>)N, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxipiperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homomorfolino,



5

y

X es metileno, un enlace o está ausente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

R<sup>2</sup> es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piradazinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino, R<sup>12</sup>, COR<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;

15 o R<sup>2</sup> es fenilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo y alcoxi y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino, R<sup>12</sup>, COR<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;

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

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

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

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

20 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo;

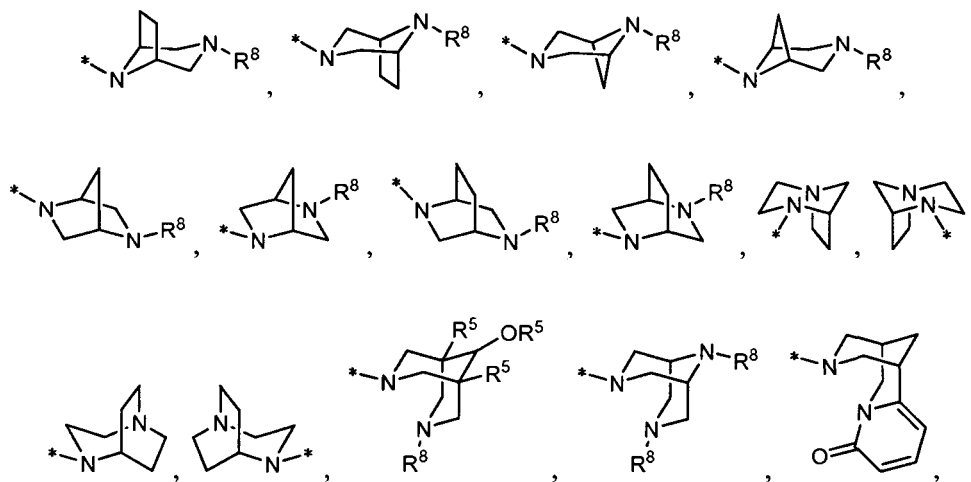
25 R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino;

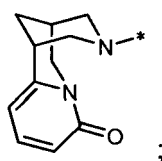
R<sup>12</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino,

y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre oxo y alquilo;

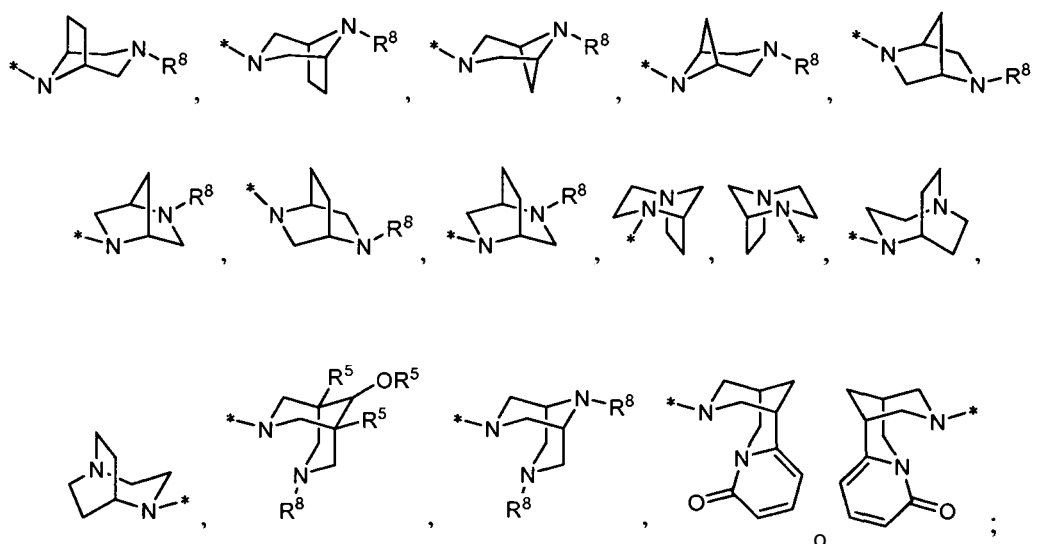
R<sup>13</sup> es hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxipiperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homomorfolino,



5 o



R<sup>14</sup> es hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxipiperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homomorfolino,



10

y

X es metileno, un enlace o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

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

R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piradazinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino, R<sup>12</sup>, COR<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es fenilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alquil(R<sup>5</sup>)N, (R<sup>12</sup>)alquil(R<sup>5</sup>)N, alquilCON(R<sup>5</sup>), cicloalquilCON(R<sup>5</sup>), (metil)oxadiazolilo, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alcoxi, (R<sup>12</sup>)alcoxi, R<sup>12</sup>, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alquilo, (R<sup>12</sup>)alquilo, COR<sup>13</sup>, (alquilSO<sub>2</sub>)alquilo y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es fenilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo y alcoxi y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino, R<sup>12</sup>, COR<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi y haloalcoxi;

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es benzodioxolilo o dihidrobenzodioxinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo;

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

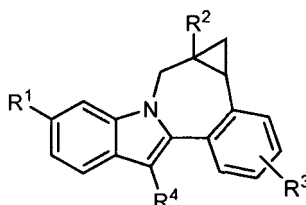
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es metoxi.

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

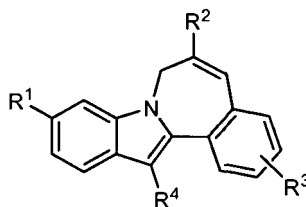
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>6</sup> es alquilSO<sub>2</sub>(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>.

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

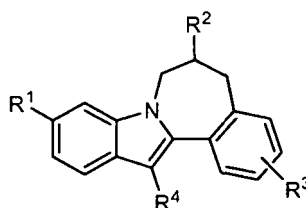
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X es metileno.



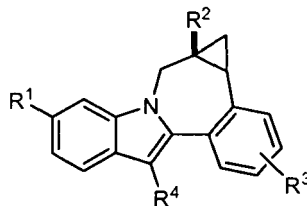
25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X es un enlace.



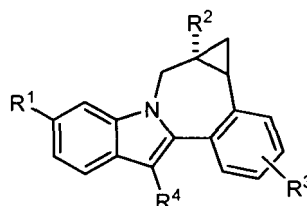
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X está ausente.



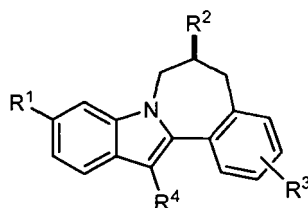
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



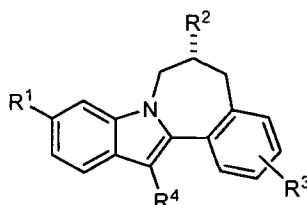
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



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



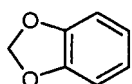
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la siguiente estereoquímica.



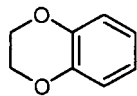
10 Cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y X, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier aparición diferente de una variable.

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

Benzodioxolilo se refiere al resto

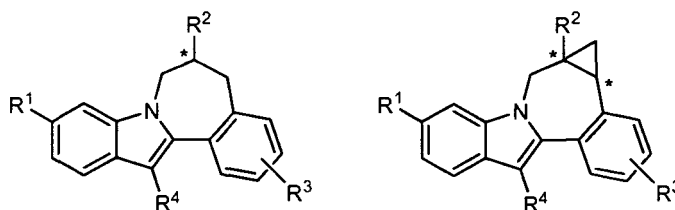


Dihidrobenzodioxinilo se refiere al resto



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

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véase, por ejemplo, el compuesto que se muestra a continuación). La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos y los intermedios relacionados pueden separarse en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos conocidos comúnmente en la técnica.



#### Procedimientos Sintéticos

Los compuestos pueden fabricarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los que se describen a continuación. Se conocen algunos reactivos e intermedios en la técnica. Otros reactivos e intermedios pueden fabricarse mediante procedimientos conocidos en la técnica usando materiales disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes numerados con "R") usadas para describir la síntesis de los compuestos pretenden únicamente ilustrar cómo fabricar los compuestos y no se confundirán con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas en los esquemas siguen generalmente convenciones usadas en la técnica.

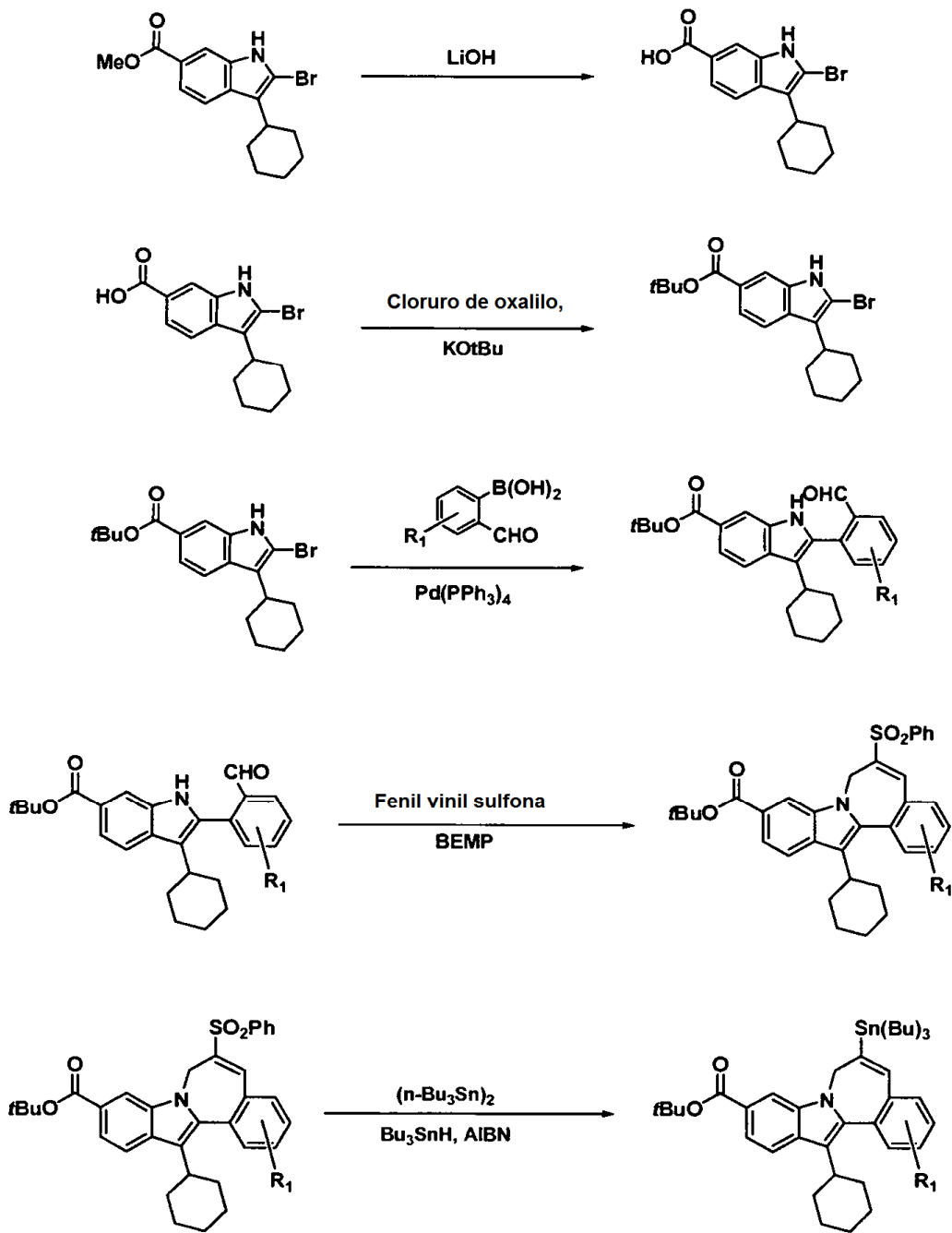
30

35

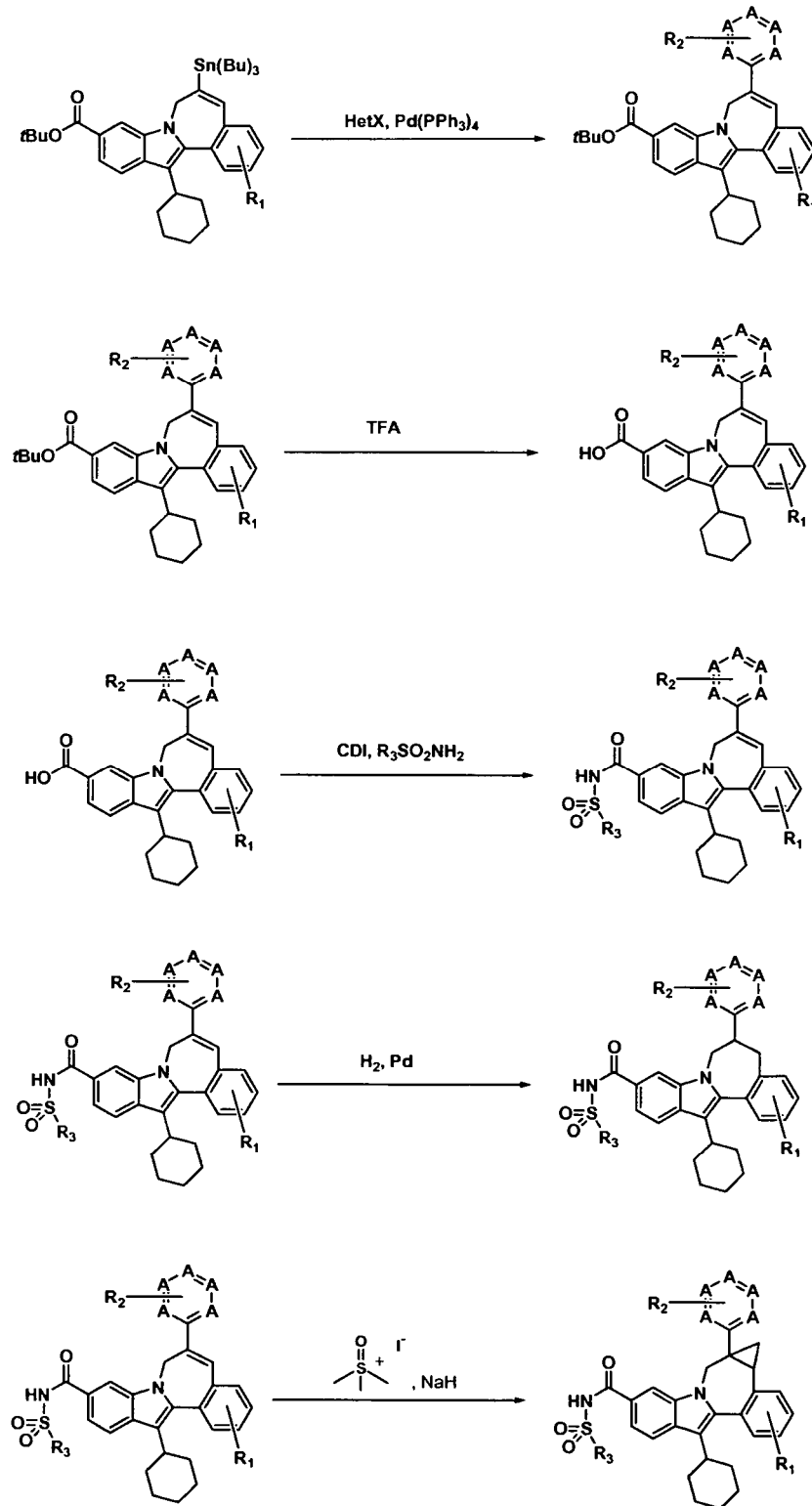


Esquema 1.

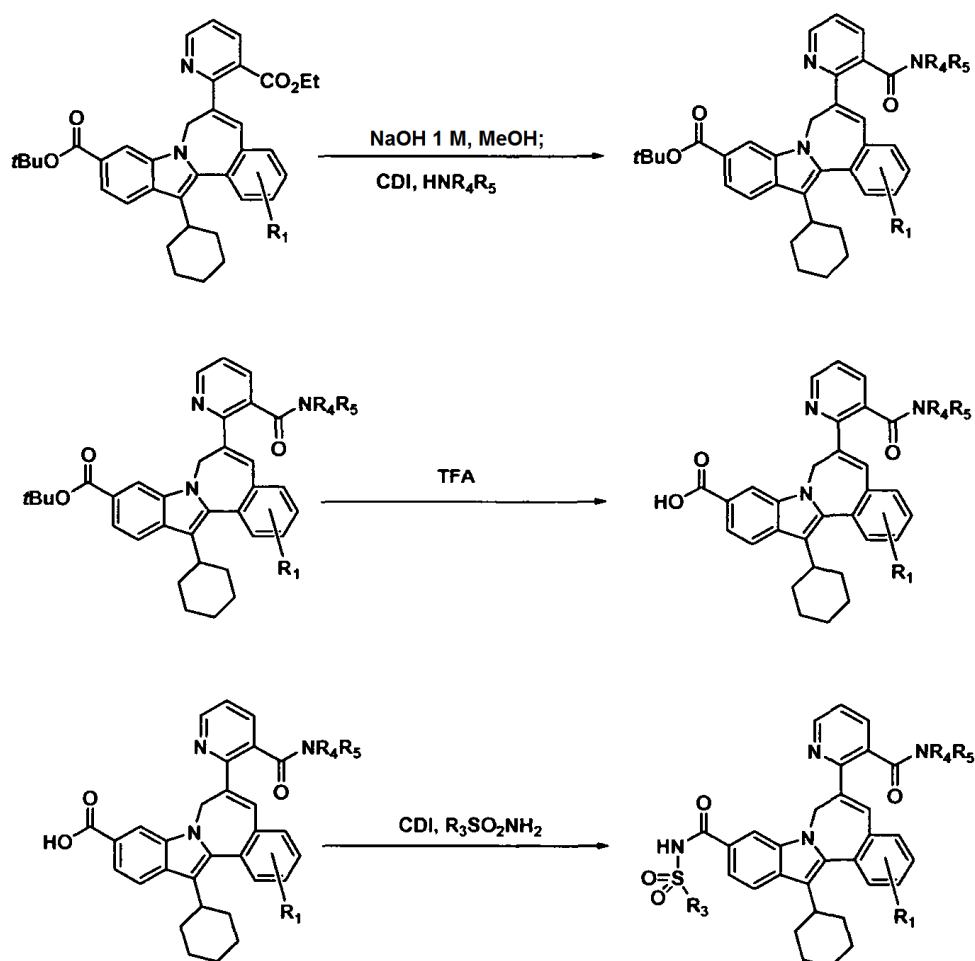
Esquema



Esquema 2.



Esquema 3.



### Procedimientos biológicos

5 Los compuestos demostraron actividad contra NS5B de VHC como 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 C terminal de 18 aminoácidos para potenciar la solubilidad. La línea celular competente de *E. coli* BL21 (DE3) se usó para expresión de la proteína. Se dejaron crecer cultivos a 37 °C durante - 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron a 20 °C y se indujeron con IPTG 1 mM. Se añadió ampicilina nueva a una concentración final de 50  $\mu\text{g/ml}$  y las células se cultivaron durante una noche a 20 °C.

15 Los sedimentos celulares (3L) se lisaron para purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificado. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, tritón X-100 0,5 %, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol 20 %, lisozima 0,5 m/ml, MgCl2 10 mM, desoxirribonucleasa I 15  $\mu\text{g/ml}$  y comprimidos de inhibidor de proteasa Complete TM (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, los sedimentos celulares congelados se resuspendieron usando un homogeneizador tisular. Para reducir la viscosidad de la muestra, se sonicaron alícuotas del lisado en hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. El lisado sonicado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 h a 4 °C y se filtró a través de una unidad de filtrado de 0,2  $\mu\text{m}$  (Coming).

20 La proteína se purificó usando tres etapas de cromatografía secuenciales: Heparina sepharose CL-6B, polyU sepharose 4B y Hitrap SP sepharose (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos a los tampones de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl2 o inhibidor de proteasa y la concentración de NaCl del tampón se ajustó de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que varió en longitud de 5 a 50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90 % basándose en análisis de SDS-PAGE. La enzima se separó en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

25

*Ensayo enzimático de RdRp de NS5B de VHC convencional.* Se procesaron ensayos de RdRp de VHC de genotipo 1b en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Costar 3912). El tampón de ensayo está compuesto de Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de RNAsa 1,6 U (Promega N2515), BSA 0,1 mg/ml (Promega R3961) y glicerol al 2 %. Todos los compuestos se diluyeron en series (3 veces) en DMSO y se diluyeron adicionalmente en agua de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2 %. Se usó enzima RdRp de VHC genotipo 1b a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde de poliA a 6 nM y se usó un cebador oligo-dT 12 biotinilado a una concentración final de 180 nM. Se obtuvo molde en el mercado (Amersham 27-4110). Se preparó cebador biotinilado por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 µCi (UTP total 0,29 µM). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de enzima, se incubaron a 30 °C durante 60 min y se detuvieron mediante la adición de 25 µl de EDTA 50 mM que contenía perlas de SPA (4 µg/pl, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en un Packard Top Count NXT después de >1 h de incubación a temperatura ambiente.

*Ensayo enzimático de RdRp de NS5B de VHC modificado.* Se realizó un ensayo enzimático modificado esencialmente como se ha descrito para el ensayo enzimático convencional excepto por lo siguiente: el cebador oligo dT12 biotinilado se precapturó en perlas de SPA revestidas con estreptavidina mezclando el cebador y las perlas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. El cebador no unido se retiró después de centrifugación. Las perlas unidas a cebador se resuspendieron en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5 y se usaron en el ensayo a concentraciones finales de cebador 20 nM y perlas 0,67 µg/µl. Orden de adición en el ensayo: la enzima (14 nM) se añadió a compuesto diluido seguido de la adición de una mezcla de molde (0,2 nM), 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µM) y perlas unidas a cebador, para iniciar la reacción; las concentraciones dadas son las finales. Se permitió que las reacciones continuaran durante 4 horas a 30 °C.

Los valores de CI<sub>50</sub> para compuesto se determinaron usando siete [I] diferentes. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon a partir de la inhibición usando la fórmula  $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$ .

*Preparación de ensayo de FRET.* Para realizar el ensayo de exploración de FRET de VHC, se usaron placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani y col., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) contiene un donador de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se interrumpe por transferencia de energía por resonancia intermolecular (RET) entre el donador y el aceptor, pero a medida que la proteasa de NS3 escinde el péptido, los productos se liberan de la interrupción de RET y la fluorescencia del donador se hace evidente. El reactivo de ensayo se preparó como sigue: reactivo de lisis de cultivo celular de Luciferasa de células 5X de Promega (n° E153A) diluido a 1X con dH<sub>2</sub>O, NaCl añadido a 150 mM final, el péptido FRET diluido a 20 µM final a partir de una reserva de 2 mM.

Para preparar las placas, las células de replicón de VHC, con o sin un gen indicador de luciferasa de *Renilla*, se tripsinizaron y se situaron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos con compuestos de ensayo valorados añadidos en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto de control (inhibidor de proteasa de VHC) y la fila inferior contenía células sin compuesto. Las placas se situaron después en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37 °C.

*Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación de Ensayo FRET), en diversos momentos la placa se retiró y se añadió solución de azul de Alamar (Trek Diagnostics, n° 00-100) por pocillo como una medida de la toxicidad celular. Después de leerlas en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y después se usaron para ensayo FRET mediante la adición de 30 µl del reactivo de ensayo de péptido de FRET descrito anteriormente (Preparación de Ensayo de FRET) por pocillo. La placa se situó después en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a excitación 340/emisión 490, modo automático durante 20 ciclos y la placa se leyó en un modo cinético. Típicamente, la señal con respecto a ruido usando un análisis de criterios de valoración después de las lecturas fue de al menos tres veces. Como alternativa, después de la lectura de Azul de Alamar, las placas se aclararon con PBS, se añadieron 50 µl de DMEM (alta glucosa) sin rojo fenol y las placas se usaron después para ensayo de luciferasa usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo de Promega.

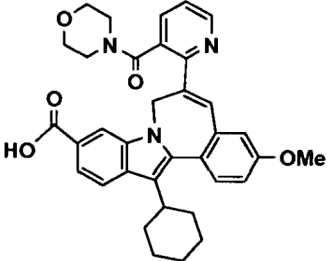
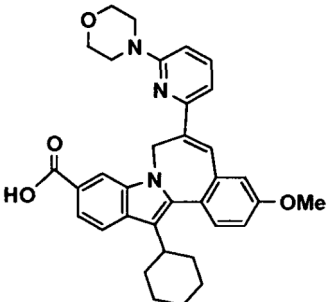
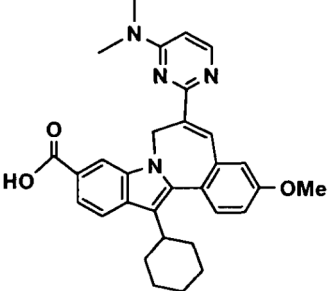
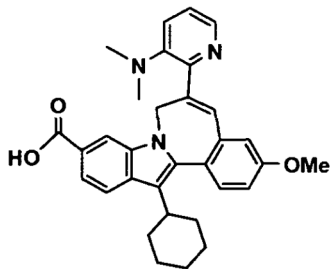
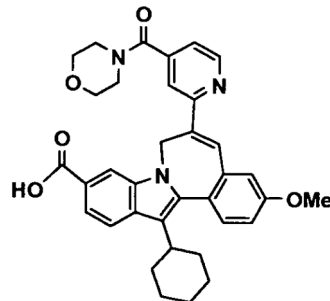
El análisis de los compuestos se determinó por cuantificación de la inhibición de replicón de VHC relativa y los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, la media de las señales de fluorescencia de Azul de Alamar de los pocillos de control se estableció como 100 % no tóxicas. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo de los compuestos se dividieron después por la señal de control media 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 de fondo medio a partir de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad de inhibidor de proteasa de VHC al final del periodo de ensayo. Estos números fueron similares a los obtenidos de células Huh-7 vírgenes.

Después se restaron los números de fondo de la señal media obtenida a partir de los pocillos de control y este número se usó como 100 % de actividad. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de ensayo del compuesto se dividieron después por los valores de control promediados después de restar el fondo y se multiplicaron por 100 % para determinar el porcentaje de actividad. Los valores de CE<sub>50</sub> para una valoración de inhibidor de proteasa se calcularon como la concentración que provocó un 50 % de reducción de actividad luciferasa o FRET. Los dos números generados para la placa de compuesto, porcentaje de citotoxicidad y porcentaje de

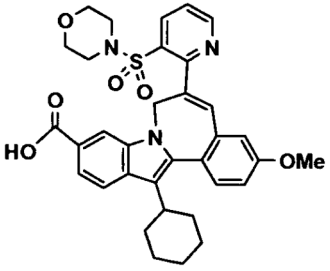
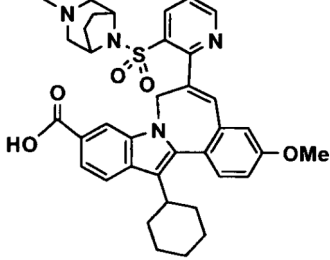
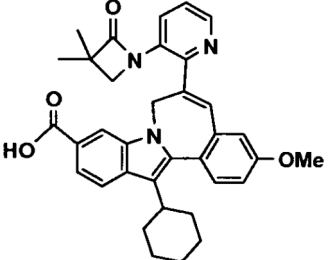
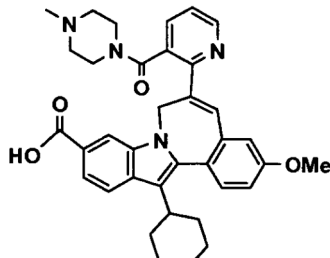
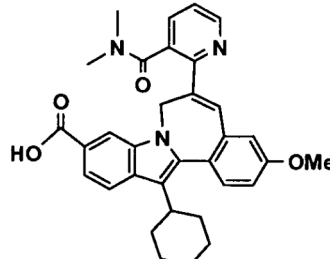
actividad se usaron para determinar compuestos de interés para análisis adicional.

Se presentan datos representativos para compuestos en la Tabla 1.

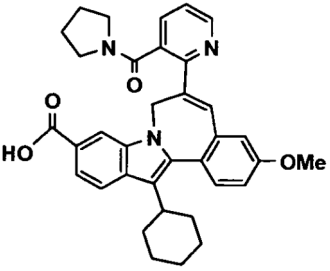
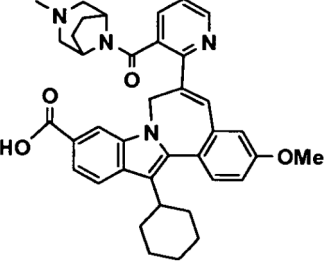
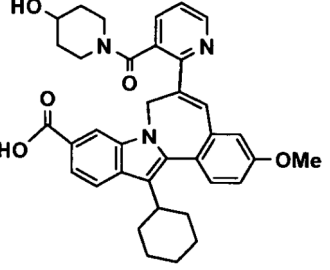
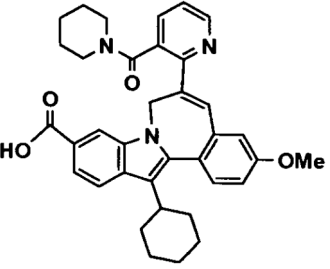
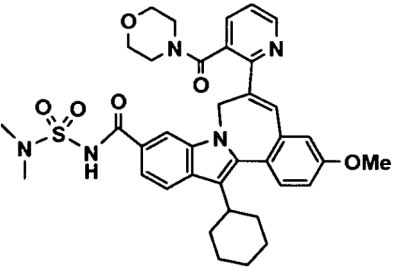
Tabla 1

Estructura	CI <sub>50</sub> (μM)	CE <sub>50</sub> (μM)
	B	B
	A	A
	A	A
	B	B
	A	A

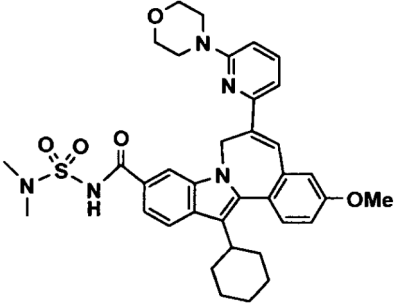
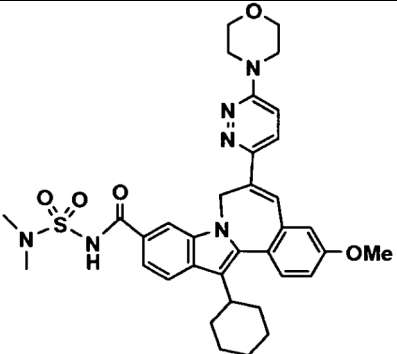
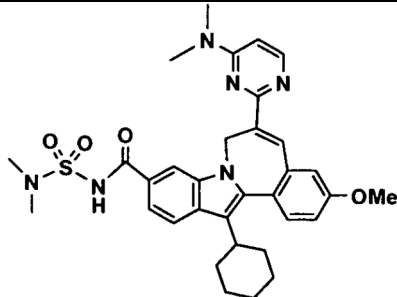
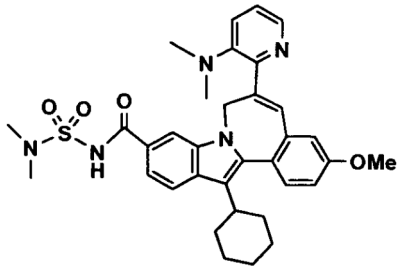
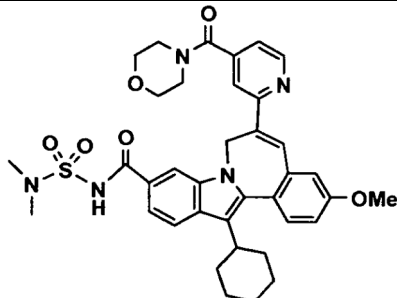
(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B
	B	B

(continuación)

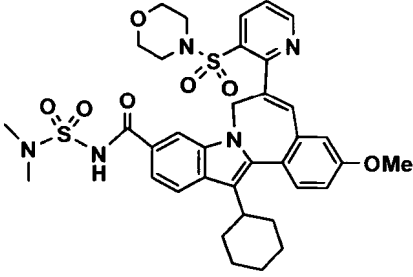
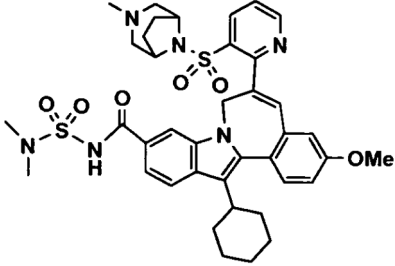
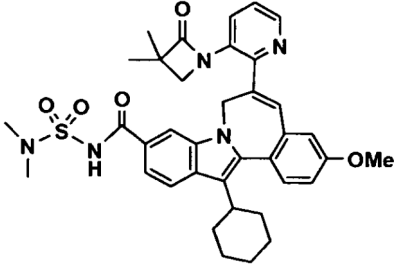
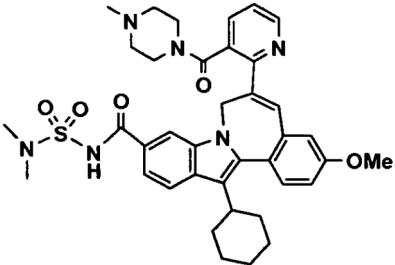
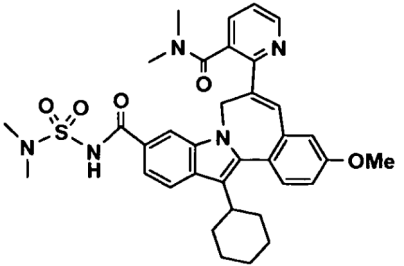
Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

(continuación)

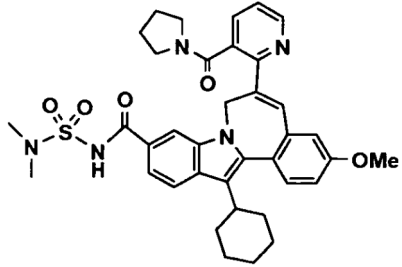
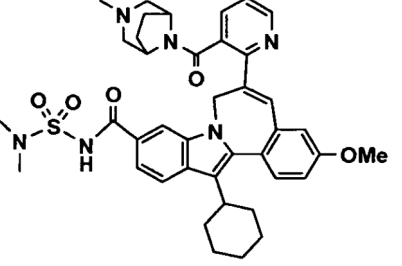
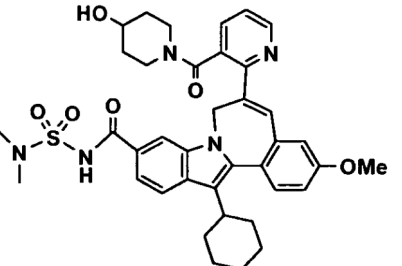
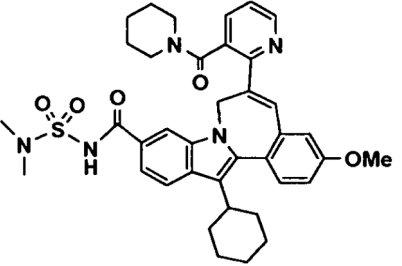
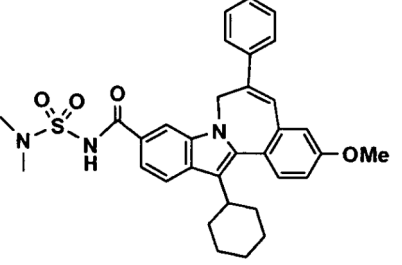
Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	A
	B	A
	B	B
	B	B



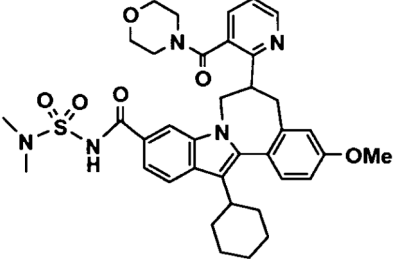
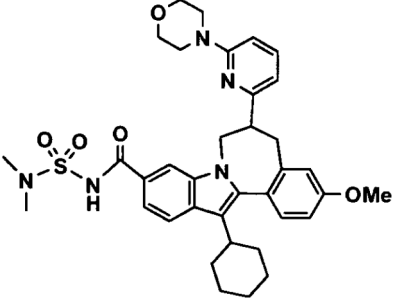
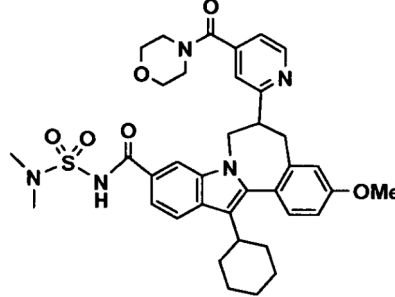
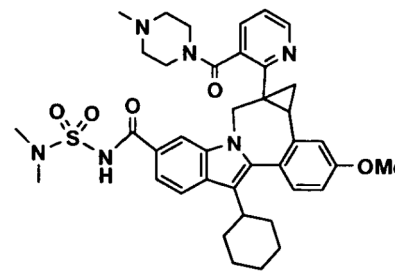
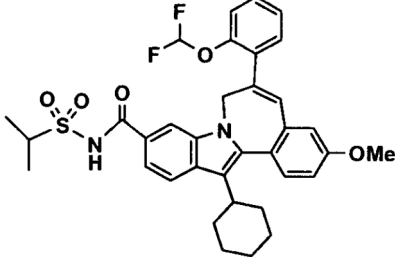
(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

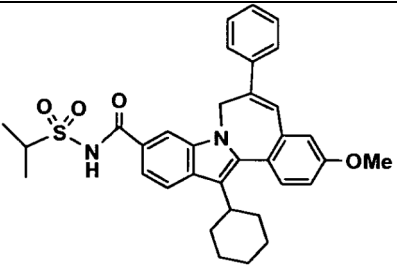
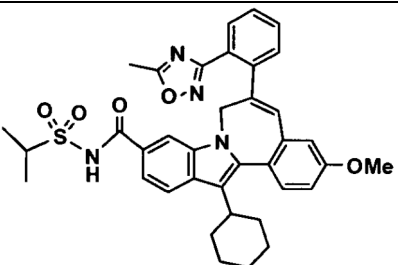
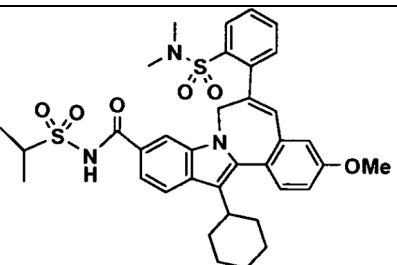
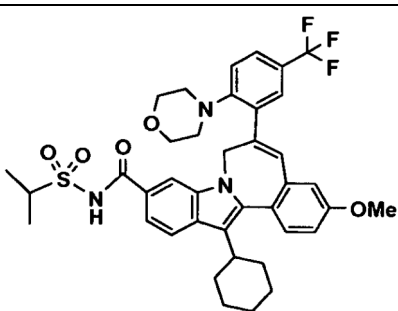
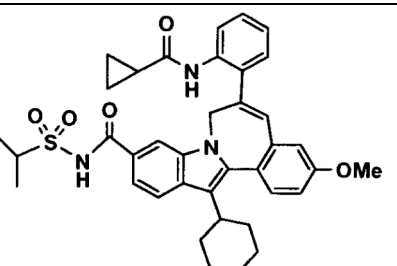
(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	A

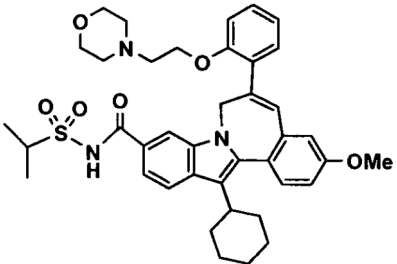
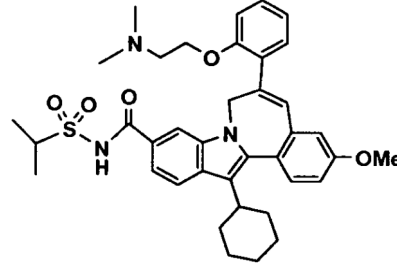
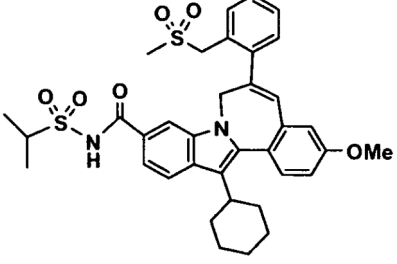
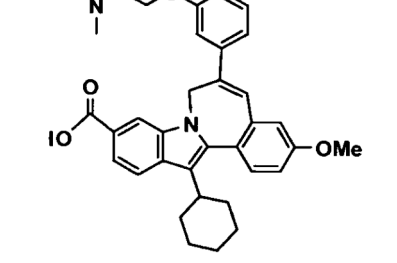
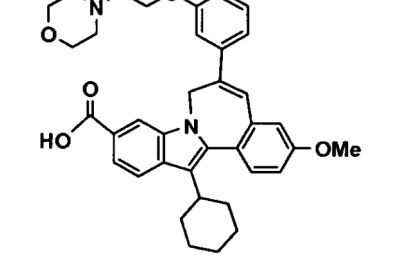
(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	A

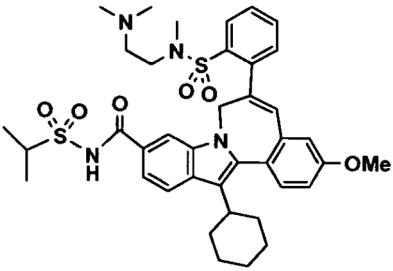
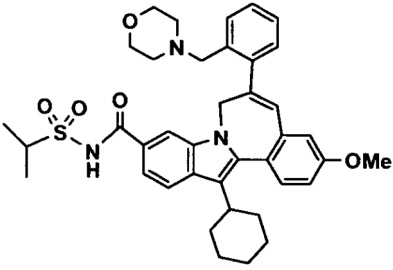
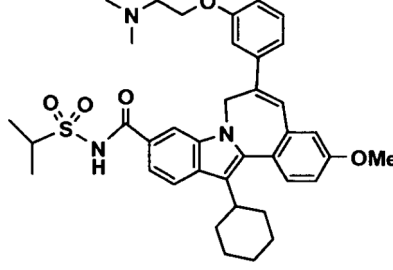
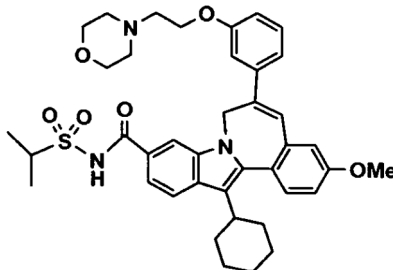
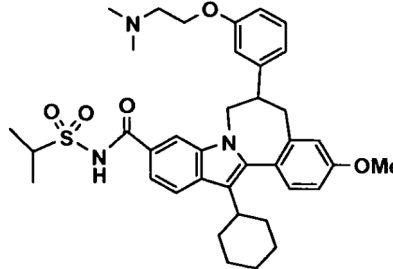
(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	A
	B	B
	B	A
	A	A
	B	B

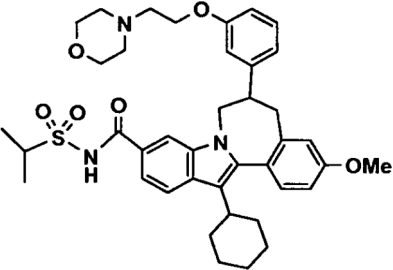
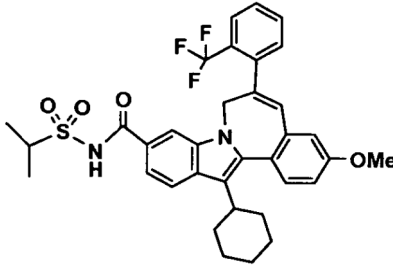
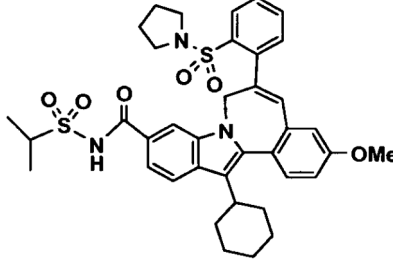
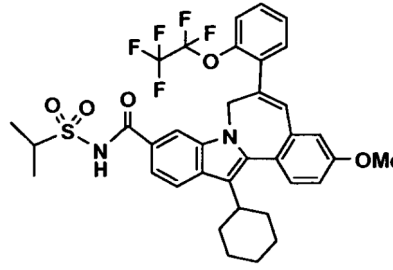
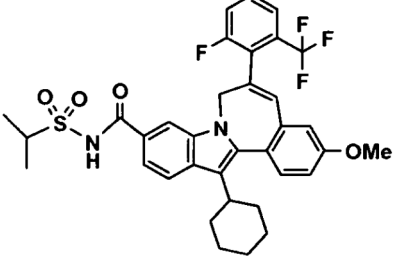
(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	B
	B	B
	B	A
	B	A

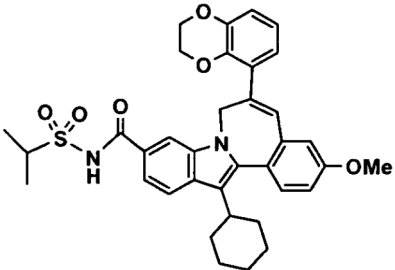
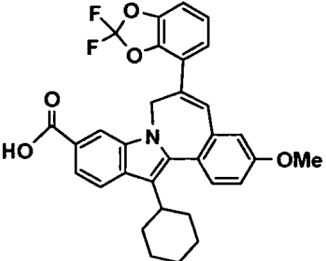
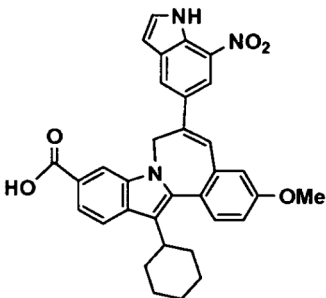
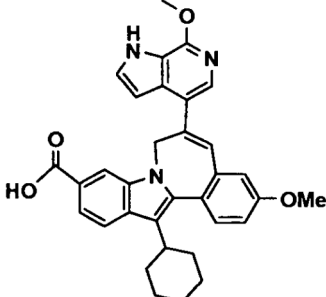
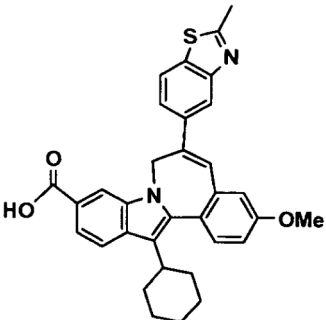
(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	B
	B	A
	B	A
	B	B

(continuación)

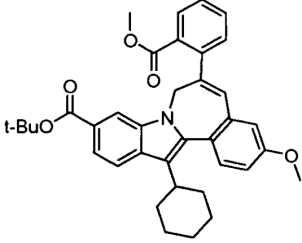
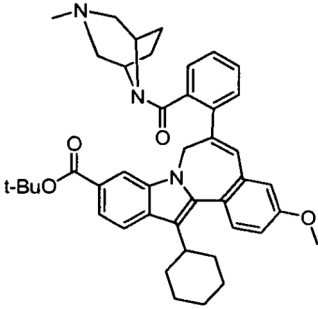
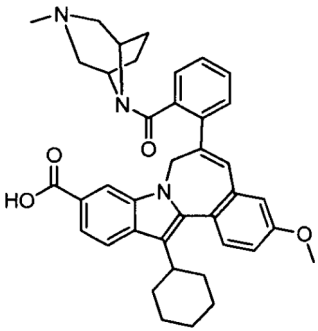
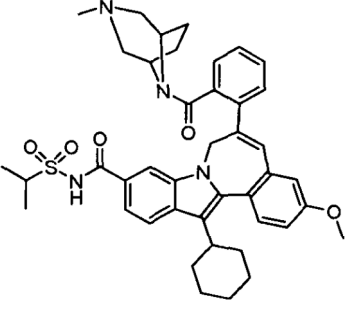
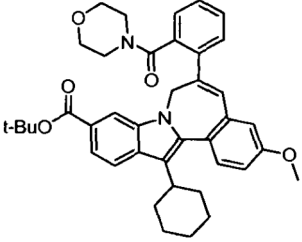
Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	B
	B	A
	B	A
	B	A
	B	B

(continuación)

Estructura	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	CE50 ( $\mu\text{M}$ )
	B	A
	B	A
	B	A
	B	B
	B	A



(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> (μM)	CE <sub>50</sub> (μM)
		
	A	A
	B	B
	B	B
	A	A
<p>A&gt;0,5 μM; B 0,00458 μM; los valores de Cl<sub>50</sub> se determinaron usando el protocolo de preincubación. Los valores de CE<sub>50</sub> se determinaron usando el ensayo de FRET.</p>		

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

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

- 5 Otro aspecto de la invención es una composición que comprende adicionalmente 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 linfoblastoide tau.

- 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 interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosin 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

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

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

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o un solvato o 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 de NS5B de VHC.

- 30

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

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

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

- 40 Otro aspecto de la invención es el procedimiento en el que el otro 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.

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

- 45

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 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.

- 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 la diana en el ciclo de vida de VHC distinta de la proteína NS5B de VHC.

“Terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo al paciente como se entiende por los facultativos en el campo de hepatitis e infección por VHC.

5 “Paciente” significa una persona infectada con el virus VHC y adecuada para terapia como se entiende por los facultativos en el campo de hepatitis e infección por VHC.

“Tratamiento”, “terapia”, “régimen”, “infección por VHC” y términos relacionados se usan como se entienden por los facultativos en el campo de hepatitis e infección por VHC.

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

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

25 Habitualmente las composiciones líquidas están en intervalos de unidades de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo farmacéutico unitario 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 a los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, éste es 1-100 mg/ml.

30 La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar a otros agentes usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal diarios. Generalmente se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando criterio médico razonable.

35 La invención también abarca procedimientos en los que el compuesto se proporciona en terapia de combinación. Es decir, el compuesto puede usarse junto con, pero de forma separada de, otros agentes útiles en el tratamiento de hepatitis e infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto generalmente se proporcionará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se proporcionarán en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando criterio médico razonable.

Algunos ejemplos de compuestos adecuados para composiciones y procedimientos se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

Nombre de la marca	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía Fuente
Omega IFN	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2 <sup>a</sup> PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza

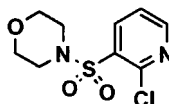
40

(continuación)

Nombre de la marca	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía Fuente
CellCept	inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- $\alpha$ 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Albucron - $\alpha$	IFN- $\alpha$ 2b albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacón-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/modulador inmune	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplen	modulador inmune	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intrón A y Zadaxin	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirin	inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intrón A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	rivabirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	modulador inmune	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- $\beta$ y EMZ701	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulin (T67)	inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	inhibidor de serina proteasa de NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN

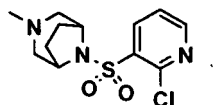
(continuación)

Nombre de la marca	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía Fuente
Omniferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	Inhibidor de Replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Inhibidor de Replicasa NS5B	Idenix/Novartis
GL-59728	Inhibidor de Replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inhibidor de Replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inhibidor de Replicasa NS5B	Gilcad
PSI 6130	Inhibidor de Replicasa NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de Replicasa NS5B	Roche
SCH 503034	inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
NIM811	Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Suvus	azul de metileno	Biocnvision
Multiferon	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	agonista de TLR9	Coley
Interferon- $\beta$	Interferón- $\beta$ -1a	Serono
Zadaxin	Inmunomodulador	Sciclone
Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288 del 26 de mayo de 2005	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
metil adenosin 2'C	Inhibidor de replicasa NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor de VHC	Achillion/Gilead

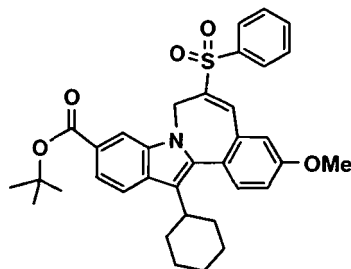
**Descripción de las realizaciones específicas**

- 5 *2-Cloro-3-(4-morfolinisulfonil)piridina*. A una solución de cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (200 mg, 0,43 mmol) en trietilamina (0,158 ml, 1,13 mmol) y cloroformo (2,80 ml) se le añadió morfolina (0,090 ml, 1,04 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 3 h a 22 °C. Se añadió HCl 1 M (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (226 mg, 91%) en forma de un sólido de color beige. EM m/z 263 (MH<sup>+</sup>).

El siguiente compuesto se sintetizó mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para 2-cloro-3-(4-morfolinosulfonil)-piridina:



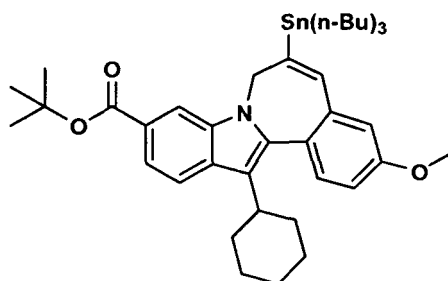
2-Cloro-3-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-iridina. EM m/z 302 (MH+).



5

Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(fenilsulfonil)-, 1,1-dimetiletil éster. A una solución de 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,00 g, 13,8 mmol) en dioxano (28,0 ml) y BEMP (7,97 ml, 27,6 mmol) se le añadió fenil vinil sulfona (27,6 g, 2,21 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo cerrado herméticamente en un microondas a 120 °C durante 15 min. La solución resultante se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de Sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) del concentrado proporcionó el compuesto del título (6,36 g, 79%) en forma de un aceite de color amarillo. EM m/z 584 (MH+). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,18-1,33 (1 H, m), 1,34-1,45 (2 H, m), 1,49-57 (1 H, m), 1,64 (9 H, s.), 1,74-1,82 (2 H, m), 1,90-2,09 (4 H, m), 2,73 (1 H, m.), 3,93 (3 H, s), 4,38 (1 H, d ancho), 5,08 (1 H, d a), 7,09 (1 H, d, J = 2,75 Hz), 7,12-7,18 (3 H, m), 7,22 (1 H, d, J = 7,45 Hz), 7,30 (1 H, s), 7,48 (1 H, d, J = 8,85 Hz), 7,54 (1 H, dd, J = 8,55, 1,22 Hz), 7,61 (2 H, m), 7,67 (1 H, d, J = 8,55), 8,01 (1 H, s).

15



20

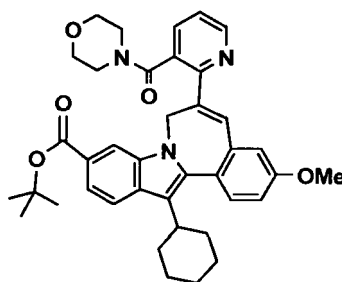
25

30

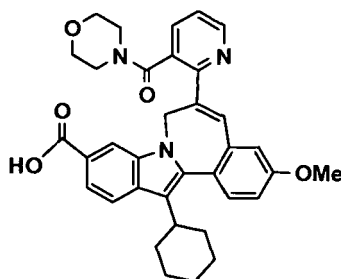
35

Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(tributilestannil)-, 1,1-dimetiletil éster. Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(fenilsulfonil)-, 1,1-dimetiletil éster (1,00 g, 1,71 mmol) en 26 ml de benceno junto con bis(tributilestaño) (2,8 ml, 5,54 mmol), hidruro de tributilestaño (136 ul, 0,513 mmol) y trietilamina (1,05 ml), 7,5 mmol). La solución se roció durante aproximadamente 10 minutos con nitrógeno y después a la reacción se le añadió 2,2'-bisazoisobutironitrilo (AIBN) (96 mg, 0,58 mmol). La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La reacción se siguió de CL-EM usando las siguientes condiciones de HPLC: HPLC Shimadzu Analítica usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, Acetato amónico 10 mmol % de B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, Acetato Amónico 10 mmol; % de B Inicial = 0; % B Final = 100; Gradiente = 3 min; Tiempo de realización = 10 min; Caudal = 5 ml/min; Longitud de onda = 220 nm; Columna = Waters Xterra, 3 mm x 50 mm, S7. A la reacción se le añadió hidruro de tributilestaño (0,45 ml, 1,7 mmol) y AIBN (95 mg, 0,58 mmol), la reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se analizó su evolución. A la reacción se le añadió AIBN (99 mg, 0,60 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 6 h más usando un temporizador. La reacción se analizó por CL-EM para obtener su evolución, después se añadieron hidruro de tributilestaño (1,0 ml, 3,8 mmol) y AIBN (97 mg, 0,59 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h y 20 min. La reacción se analizó por CL-EM y a la reacción se le añadió AIBN (97 mg, 0,59 mmol). La reacción se calentó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno a reflujo, se enfrió y se analizó por CL-EM. Los volátiles se retiraron al vacío de la reacción y la reacción se purificó por cromatografía en columna usando una columna C<sub>18</sub> rellena de 190 g de YMC GEL ODS-A, 120A esférica 75 μm. El residuo de la reacción (6,67 g de aceite de color amarillo) se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y la solución se aplicó sobre la columna de fase inversa rellena de diclorometano al 10% en acetonitrilo. La elución inicial se hizo usando

5 diclorometano al 10% en acetonitrilo seguido de elución con diclorometano al 15% en acetonitrilo. La cromatografía se controló por TLC usando placas de TLC Whatman MKC18F de fase inversa 1" x 3" 200 µm de espesor eluyendo usando diclorometano al 15% en acetonitrilo. La observación del compuesto se realizó por una lámpara UV a 254 nm y tinción de yodo de las placas de TLC. Las fracciones de producto se recogieron y los volátiles se retiraron al vacío, produciendo 647 mg (52%) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,71-0,83 (m, 9 H) 0,85-0,96 (m, 3 H) 0,95-1,08 (m, 6 H) 1,15-1,27 (m, 7 H) 1,27-1,49 (m, 11 H) 1,53 (s, 5 H) 1,60-1,67 (m, 9 H) 1,68-1,82 (m, 2 H) 1,84-1,96 (m, 1 H) 1,96-2,16 (m, 3 H) 2,74-2,91 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,16-4,40 (m, 1 H) 4,82-5,03 (m, 1 H) 6,72-6,90 (m, 2 H) 6,96 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,39, 1,37 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H); CL-EM: HPLC Shimadzu Analítica usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, Acetato Amónico 10 mmol; % de B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, Acetato Amónico 10 mmol; % de B inicial = 0; % de B final = 100; Gradiente = 3 min; Tiempo de realización = 10 min; Caudal = 5 ml/min; Longitud de onda = 220 nm; Columna = Waters Xterra, 3 mm x 50 mm, S7; Tiempo de retención = 4,2 min, EM m/z 734(MH+).

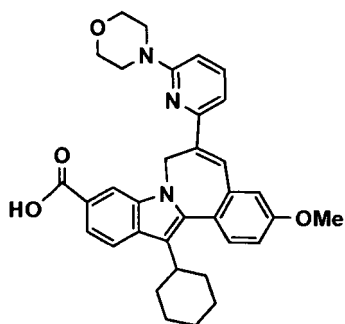


15 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-, 1,1-dimetiletil éster.* A una solución de ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(tributylestannil)-, 1,1-dimetiletil éster (100 mg, 0,136 mmol) disuelto en THF (2 ml) se le añadió 4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]morfolina (47 mg, 0,21 mmol), TEA (0,029 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (16 mg, 0,014 mmol). Esta mezcla se tapó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un microondas a 160 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró purificada por HPLC prep. con las siguientes condiciones: HPLC prep. Shimadzu usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%; % de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%; % de B inicial = 30; % de B final= 100; Gradiente = 12 min; Tiempo de realización = 20 min; Caudal = 40 ml/min; Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5. Esto proporcionó el compuesto del título (38 mg, 44%) en forma de una pasta de color amarillo. EM m/z 634 (MH+).

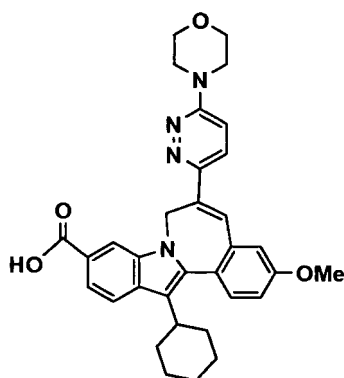


25 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-.* Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-, 1,1-dimetiletil éster (50 mg, 0,079 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó a 22 °C durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido de color amarillo. Esto proporcionó el compuesto del título (41 mg, 64%) en forma de una pasta de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14-2,27 (m, 10 H) 2,42 (m, 1 H) 2,92 (m, 3 H) 3,30 (m, 3 H) 3,61-3,80 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,53 (d a, 1 H) 5,90 (d a, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 7,07 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,40 (m, 1 H) 7,52 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,70 (m, 2 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H). EM m/z 578 (MH+).

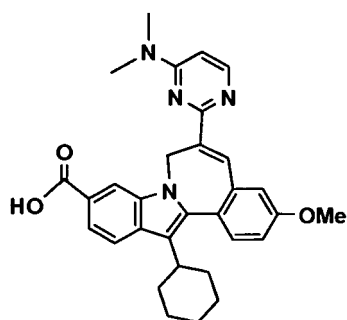
35 Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-:



5 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,14-2,27 (m, 10 H) 2,88 (m, 1 H) 3,47 (m a, 2 H) 3,70 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 3,96 (m, 3 H) 4,38 (d a, 1 H) 6,02 (d a, 1 H) 6,70 (m, 1 H) 7,02 (m, 2 H) 7,13 (d, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,57 (t, 1 H) 7,63 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 8,25 (s, 1 H). CLEM: m/e 550 (M+H).*

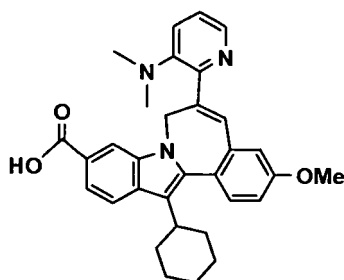


10 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridazinil]-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,14-2,14 (m, 10 H) 2,88 (m, 1 H) 3,70 (m a, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 3,96 (m, 4 H) 4,42 (d a, 1 H) 5,78 (d a, 1 H) 6,79 (d, 1 H) 7,06 (m, 2 H) 7,33 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,59 (t, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 8,18 (s, 1 H). CLEM: m/e 551 (M+H).*

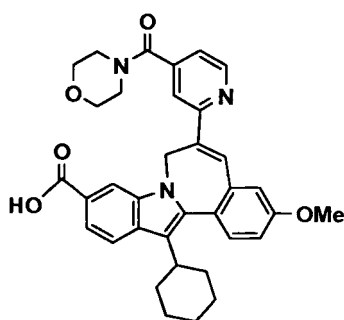


15 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[4-(dimetilamino)-2-pirimidinil]-3-metoxi-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,13-2,16 (m, 10 H) 2,91 (m, 1 H) 3,71 (s a, 3 H) 3,85 (s a, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,22 (d a, 1 H) 6,12 (d a, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,72 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,06 (m, 2 H) 7,55 (d, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 8,43 (s, 1 H). CLEM: m/e 509 (M+H).*

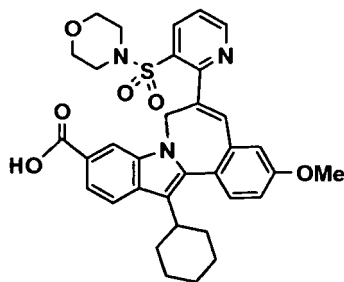




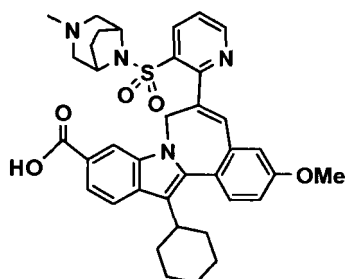
5 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-(dimetilamino)-2-piridinil]-3-metoxi-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,11 (m, 10 H) 2,87 (m, 1 H) 3,30 (s a, 3 H) 3,69 (s a, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,40 (d a, 1 H) 5,95 (d a, 1 H) 6,52 (d, 1 H) 7,14 (dd, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 8,33 (m, 1 H) 8,50 (s, 1 H). CLEM: m/e 508 (M+H).



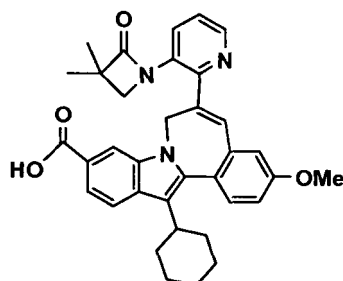
10 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,16-2,15 (m, 10 H) 2,90 (m, 1 H) 3,42 (m, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 3,80 (m, 4 H) 3,92 (s, 3 H) 4,51 (d a, 1 H) 5,92 (d a, 1 H) 7,06 (d, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,79 (m, 2 H) 7,90 (d, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,90 (d, 1 H). CLEM: m/e 578 (M+H).



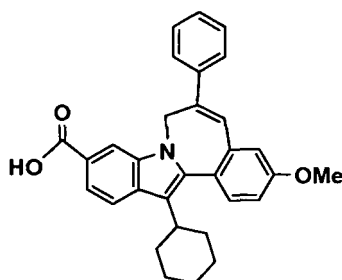
15 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilsulfonil)-2-piridinil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,14-2,13 (m, 10 H) 2,51 (m, 4 H) 2,91 (m, 1 H) 3,24 (m, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 4,65 (d a, 1 H) 5,47 (d a, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H). CLEM: m/e 614 (M+H).



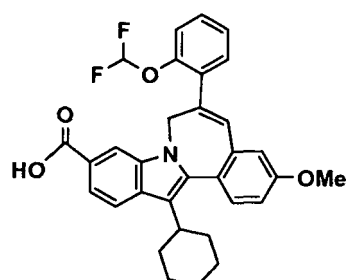
5 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(3-etil-3,8-diazabicyclo [3,2,1]oct-8-il)sulfonil]-2-piridinil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,16-2,13 (m, 13 H) 2,30 (m, 1 H) 2,43 (m, 1 H) 2,81 (s, 3 H) 2,89-3,12 (m, 3 H) 3,32 (m, 2 H) 3,67 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,50 (d a, 1 H) 6,02 (d a, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,75 (d, 1 H). CLEM: m/e 653 (M+H).



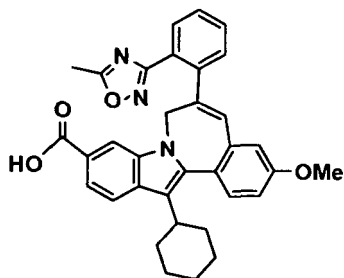
10 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidini)-2-piridinil]-3-metoxi-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,85 (s a, 3 h) 1,09 (s a, 3 H) 1,13-2,16 (m, 11 H) 2,78 (m, 1 H) 2,91 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,63 (d a, 1 H) 5,44 (d a, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 7,10 (dd, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,50 (d, 1 H). CLEM: m/e 562 (M+H).



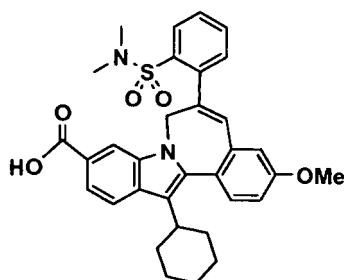
15 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-fenil-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,15 (m, 10 H) 2,91 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,53 (d a, 1 H) 5,88 (d a, 1 H) 6,97 (dd, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,53 (m, 3 H) 7,90 (d, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H). CLEM: m/e 464 (M+H).



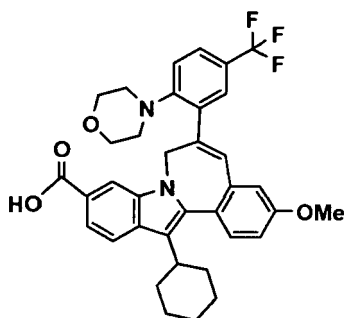
20 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,13 (m, 10 H) 2,90 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,60 (d a, 1 H) 5,19 (d a, 1 H) 6,30 (t, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,21 (m, 3 H) 7,38 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H) 7,90 (m, 2 H). CLEM: m/e 530 (M+H).



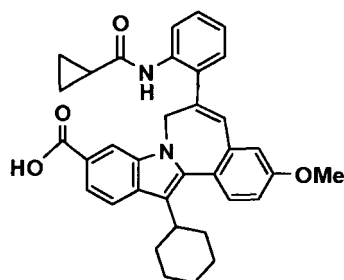
5 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-.* RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,18-2,12 (m, 10 H) 2,18 (s, 3 H) 2,93 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,59 (d a, 1 H) 4,76 (d a, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,02 (dd, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,48 (m, 4 H) 7,91 (m, 2 H) 8,58 (s, 1 H). CLEM: m/e 546 (M+H).



10 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil]-3-metoxi-.* RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,18-2,13 (m, 10 H) 2,73 (s a, 6 H) 2,91 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,70 (d a, 1 H) 5,00 (d a, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,93 (d a, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,35-7,51 (m, 4 H) 7,70 (s, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H). CLEM: m/e 571 (M+H).

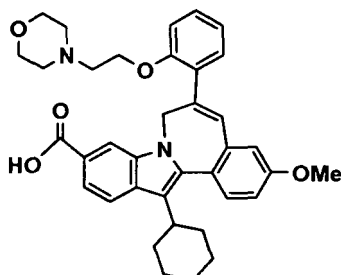


15 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil) fenil]-.* RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,12-2,10 (m, 10 H) 2,35 (m, 1 H) 2,83 (m, 2 H) 3,15-3,81 (m, 6 H) 3,93 (s, 3 H) 5,05 (d, 1 H) 5,55 (d, 1 H) 6,30 (d, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 6,77 (m, 2 H) 6,88 (dd, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,80 (s, 1 H). CLEM: m/e 617 (M+H).

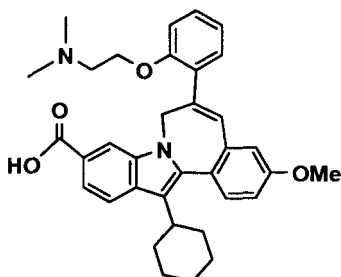


*Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil]-3-metoxi-.* RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,30-1,09 (m, 4 H) 1,13-2,16 (m, 10 H) 2,50 (m, 1 H) 2,75 (m, 1 H)

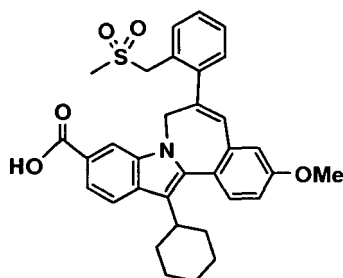
3,90 (s, 3 H) 4,22 (d, 1 H) 4,63 (d a, 1 H) 5,44 (d a, 1 H) 6,78 (m, 2 H) 6,92 (d, 1 H) 7,10 (dd, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,50 (d, 1 H). CLEM: m/e 547 (M+H).



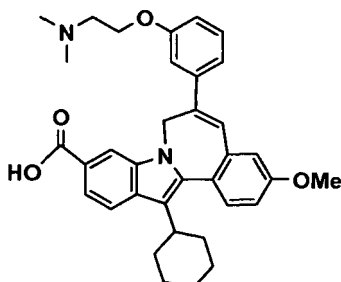
5 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,20-2,21 (m, 10 H) 2,40 (m, 1 H) 2,82 (m, 1 H) 3,00 (m, 3 H) 3,47 (m, 3 H) 3,63 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,27 (m, 2 H) 4,49 (d a, 1 H) 5,00 (d a, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,88 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 7,98 (m, 3 H). CLEM: m/e 593 (M+H).



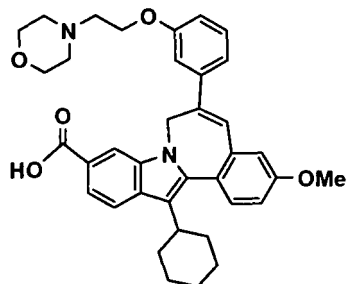
10 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-metoxi-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,20-2,40 (m, 16 H) 2,92 (m, 2 H) 3,50 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,21 (m, 2 H) 4,49 (d a, 1 H) 5,00 (d a, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,87 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 8,00 (m, 2 H). CLEM: m/e 551 (M+H).



15 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-[(metilsulfonil)metil]fenil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,19-2,20 (m, 10 H) 2,45 (s a, 3 H) 2,90 (m, 1 H) 3,60 (s a, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,19 (s a, 1 H) 4,62 (d a, 1 H) 5,03 (d a, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,90 (d, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 7,45 (m, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,92 (m, 2 H). CLEM: m/e 556 (M+H).

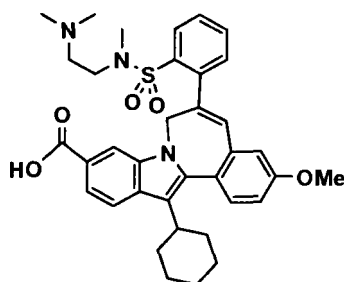


Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-metoxi-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,13 (m, 10 H) 2,90 (m, 1 H) 3,00 (s a, 6 H) 3,60 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,29 (m, 1 H) 4,49 (d a, 1 H) 4,72 (m, 1 H) 5,45 (d a, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,87 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 7,90 (m, 2 H). CLEM: m/e 551 (M+H).



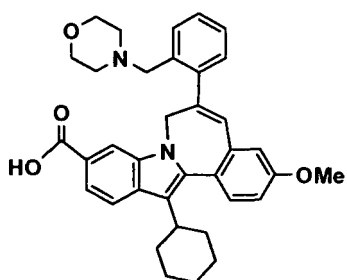
5

Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,20-2,15 (m, 10 H) 2,90 (m, 1 H) 3,03 (m, 4 H) 3,42 (m, 5 H) 3,92 (s, 3 H) 3,98 (m, 2 H) 4,50 (d a, 1 H) 4,63 (m, 1 H) 5,28 (d a, 1 H) 6,75 (dd, 1 H) 6,95 (m, 2 H) 7,01 (dd, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,27 (m, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 8,32 (s, 1 H). CLEM: m/e 593 (M+H).



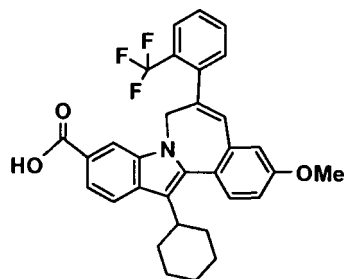
10

Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]sulfonil]fenil]-3-metoxi-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,15-2,15 (m, 10 H) 2,65-3,58 (m, 14 H) 3,92 (s, 3 H) 4,65 (d a, 1 H) 5,04 (d a, 1 H) 6,75 (m, 1 H) 6,97 (dd, 1 H) 7,02 (m, 2 H) 7,49 (m, 5 H) 7,90 (m, 2 H). CLEM: m/e 628 (M+H).

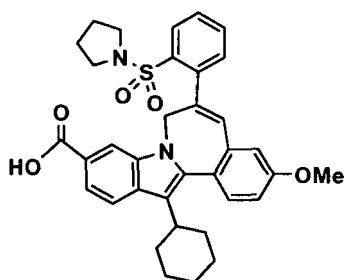


15

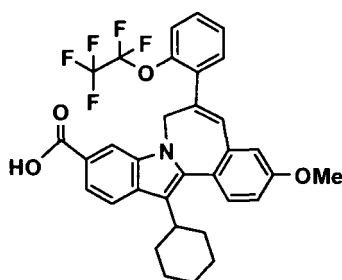
Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(4-morfolinilmetil) fenil]-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,21-2,19 (m, 10 H) 2,58 (m, 2 H) 2,93 (m, 1 H) 3,11-3,59 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 3,95 (m, 4 H) 4,70 (d a, 1 H) 5,09 (d a, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 7,11 (dd, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,53 (m, 4 H) 7,72 (s, 1 H) 7,97 (d, 1 H). CLEM: m/e 563 (M+H).



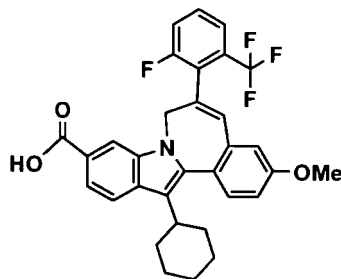
Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]-. CLEM: m/e 532 (M+H) Tiempo de retención 2,99 min.



5 Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(1-pirrolidinilsulfonil) fenil]-. CLEM: m/e 597 (M+H) tiempo de retención 2,83 min.

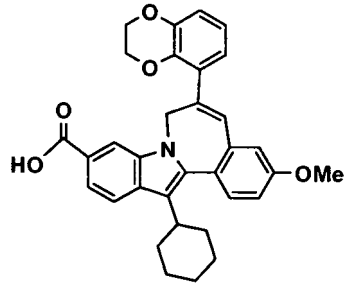


Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-. CLEM: m/e 598 (M+H) tiempo de retención 3,11 min.

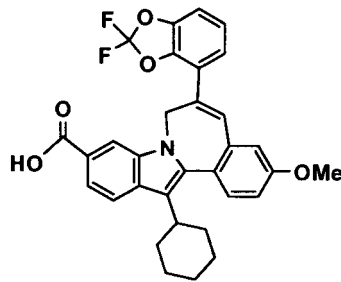


10

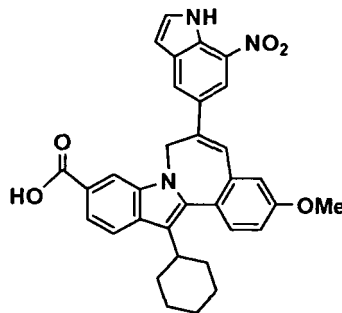
Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-. CLEM: m/e 550 (M+H) tiempo de retención 3,03 min.



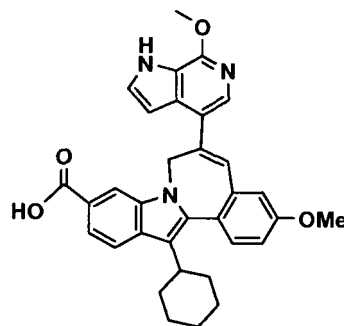
Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-metoxi-N.  
CLEM: m/e 522 (M+H) tiempo de retención 2,89 min.



5 Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-3-metoxi-.  
CLEM: m/e 544 (M+H) tiempo de retención 2,95 min.

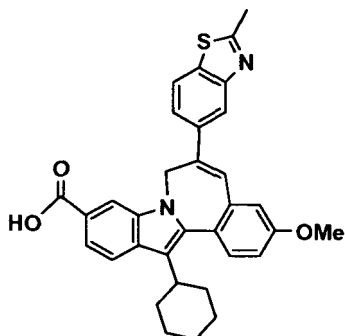


Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(7-nitro-1H-indol-5-il)-. CL-EM: m/e 548 (M+H) tiempo de retención 2,81 min.

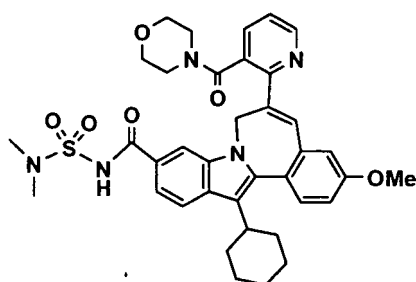


10

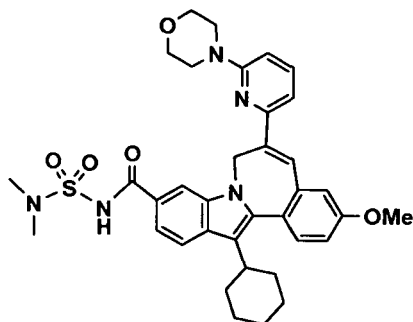
Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-.  
CLEM: m/e 534 (M+H) tiempo de retención 2,87 min.



Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(2-metil-5-benzotiazolil)-. CLEM: m/e 535 (M+H) tiempo de retención 2,79 min.



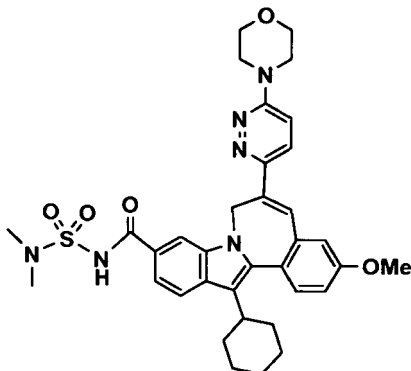
- 5 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-. Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]- (40 mg, 0,077 mmol) en THF (1 ml) y se añadió carbonildiimidazol (18 mg, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó a 22 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron N,N-dimetilsulfamida (70 mg, 0,46 mmol) y DBU (0,012 ml, 0,92 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se agitó a 22 °C durante 18 h. Se añadió HCl 1 M (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. en las siguientes condiciones: HPLC prep. Shimadzu usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%; % de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%; % de B inicial = 30; % de B final = 100; Gradiente = 12 min; Tiempo de realización = 20 min; Caudal = 40 ml/min; Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5. Esto proporcionó el compuesto del título (36 mg, 67%) en forma de una pasta de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14-2,27 (m, 11 H) 2,48 (m, 1 H) 2,94 (m, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,33 (m, 3 H) 3,60-3,80 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,52 (d a, 1 H) 5,91 (d a, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,05 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,16(s, 1 H) 7,42 (m, 1 H) 7,53 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,71 (m, 1 H) 7,85 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H). EM m/z 684 (MH+).
- 10
- 15
- 20 Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-:



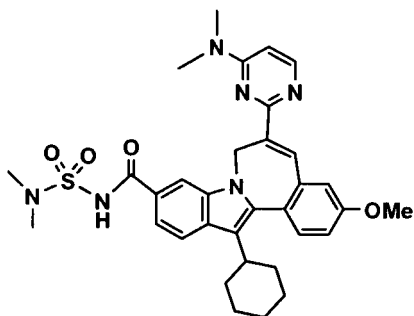
- 25 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,15-2,21 (m, 10 H) 2,89 (m, 1 H) 3,05 (s, 6 H) 3,49 (m a, 2 H) 3,73 (m, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 3,96 (m, 3 H) 4,38 (d a, 1 H) 6,01 (d a, 1 H) 6,70 (m, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,13 (d, 1 H)



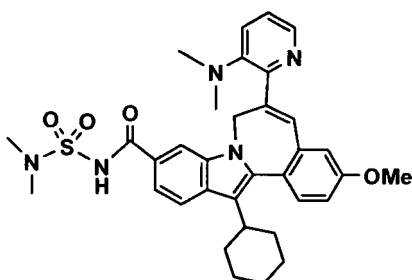
7,44 (s, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,57 (t, 1 H) 7,63 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 8,25 (s, 1 H). CLEM: m/e 656 (M+H).



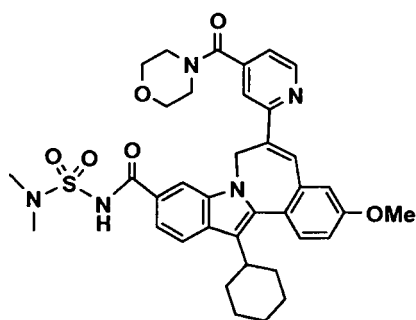
5 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridazinil]-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,16-2,17 (m, 10 H) 2,89 (m, 1 H) 3,02 (s, 6 H) 3,70 (m a, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 3,96 (m, 4 H) 4,42 (d a, 1 H) 5,78 (d a, 1 H) 6,79 (d, 1 H) 7,06 (m, 2 H) 7,33 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,59 (t, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 8,18 (s, 1 H). CLEM: m/e 657 (M+H).*



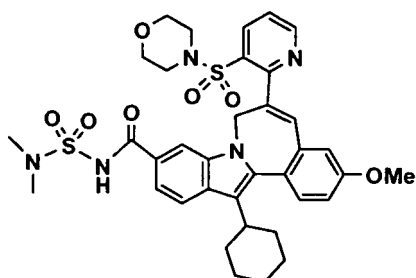
10 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[4-(dimetilamino)-2-piridinil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,14-2,12 (m, 10 H) 2,90 (m, 1 H) 3,06 (s, 6H) 3,72 (s a, 3H) 3,83 (s a, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,19 (d a, 1 H) 6,15 (d a, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,72 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,07 (m, 2 H) 7,56 (d, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 8,43 (s, 1 H). CLEM: m/e 615 (M+H).*



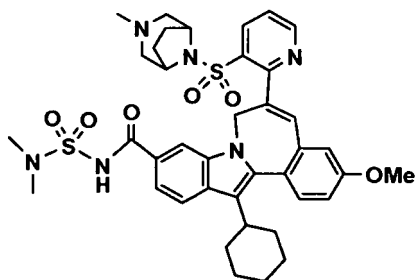
15 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-(dimetilamino)-2-piridinil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,11 (m, 10 H) 2,88 (m, 1 H) 3,04 (s, 6 H) 3,30 (s a, 3 H) 3,69 (s a, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,40 (d a, 1 H) 5,95 (d a, 1 H) 6,52 (d, 1 H) 7,14 (dd, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 8,30 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H). CLEM: m/e 614 (M+H).*



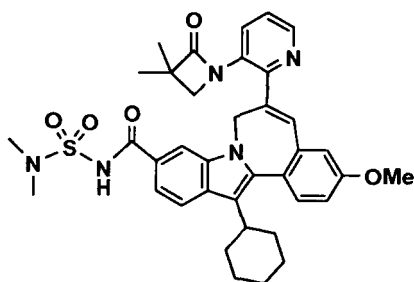
5 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,16-2,13 (m, 10 H) 2,91 (m, 1 H) 3,07 (s, 6 H) 3,43 (m, 2 H) 3,54 (m, 2 H) 3,80 (m, 4 H) 3,92 (s, 3 H) 4,51 (d a, 1 H) 5,92 (d a, 1 H) 7,06 (d, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,79 (m, 2 H) 7,90 (d, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,90 (d, 1 H). CLEM: m/e 684 (M+H).



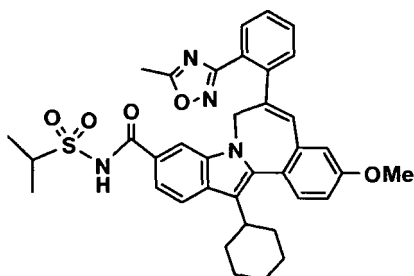
10 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilsulfonyl)-2-piridinil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,14-2,13 (m, 10 H) 2,51 (m, 4 H) 2,91 (m, 1 H) 3,03 (s, 6 H) 3,24 (m, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 4,65 (d a, 1 H) 5,47 (d a, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H). CLEM: m/e 720 (M+H).



15 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-[3-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)sulfonyl]-2-piridinil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,16-2,13 (m, 13 H) 2,30 (m, 1 H) 2,43 (m, 1 H) 2,81 (s, 3 H) 2,89-3,12 (m, 3 H) 3,06 (s, 6 H) 3,32 (m, 2 H) 3,67 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,50 (d a, 1 H) 6,02 (d a, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,75 (d, 1 H). CLEM: m/e 759 (M+H).

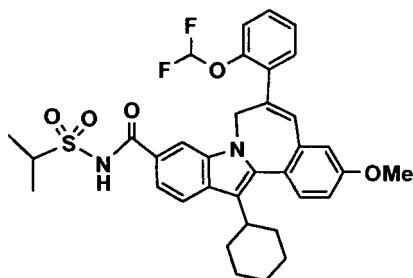


5 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidil)-2-piridinil]-3-metoxi-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,86 (s a, 3 h) 1,10 (s a, 3 H) 1,13-2,16 (m, 11 H) 2,79 (m, 1 H) 2,92 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,63 (d a, 1 H) 5,45 (d a, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,91 (d,1H) 7,11 (dd, 1H) 7,25 (m, 1H) 7,35 (m, 1H) 7,52 (d, 1H) 7,89 (m, 2H) 8,28 (d, 1H) 8,52 (d, 1H). CLEM: m/e 668 (M+H).

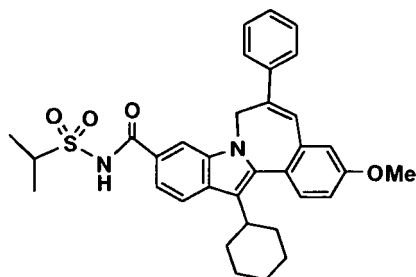


10 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-*. Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]- (90 mg, 0,17 mmol) en THF (1,65 ml) y se añadió carbonildiimidazol (107 mg, 0,66 mmol). La solución resultante se agitó a 22 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron propano-2-sulfonamida (122 mg, 0,99 mmol) y DBU (75 mg, 0,50 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se agitó a 22 °C durante 18 h. Se añadió HCl 1 M (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. en las siguientes condiciones:  
 15 HPLC prep. Shimadzu usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%; % de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%; % de B inicial = 30; % de B final = 100; Gradiente = 12 min; Tiempo de realización = 20 min; Caudal = 40 ml/min; Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5. Esto proporcionó el compuesto del título (66 mg, 61%) en forma de una pasta de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,15-2,14 (m, 16 H) 2,20 (s, 3 H) 2,93 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,04 (m, 1 H) 4,61 (d a, 1 H) 4,76 (d a, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,02 (dd, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,48 (m, 4 H) 7,91 (m, 2 H) 8,58 (s, 1 H). CLEM: m/e 651 (M+H).

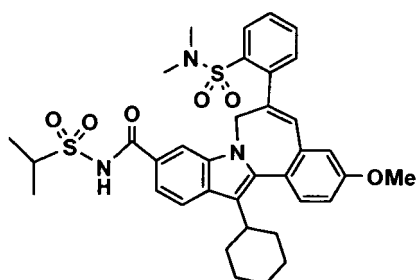
Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-:



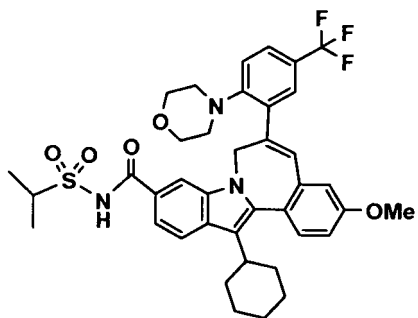
25 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,13 (m, 16 H) 2,90 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,05 (m, 1 H) 4,60 (d a, 1 H) 5,19 (d a, 1 H) 6,30 (t, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,21 (m, 3 H) 7,38 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H) 7,90 (m, 2 H). CLEM: m/e 635 (M+H).



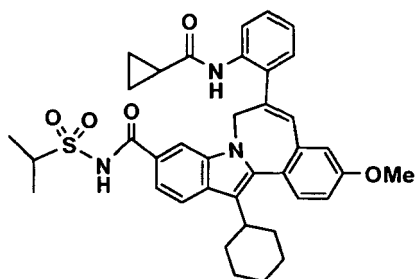
5 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-fenil-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,15 (m, 16 H) 2,91 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,02 (m, 1 H) 4,52 (d a, 1 H) 5,89 (d a, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,52 (m, 3 H) 7,91 (d, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H). CLEM: m/e 569 (M+H).



10 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,18-2,13 (m, 16 H) 2,73 (s a, 6 H) 2,91 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,06 (m, 1 H) 4,70 (d a, 1 H) 5,00 (d a, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,93 (d a, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,35-7,51 (m, 4 H) 7,70 (s, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H). CLEM: m/e 676 (M+H).

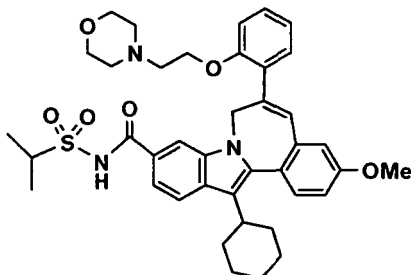


15 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,12-2,10 (m, 16 H) 2,35 (m, 1 H) 2,83 (m, 2 H) 3,15-3,81 (m, 6 H) 3,93 (s, 3 H) 4,02 (m, 1 H) 5,05 (d, 1 H) 5,55 (d, 1 H) 6,30 (d, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 6,77 (m, 2 H) 6,88 (dd, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,80 (s, 1 H). CLEM: m/e 722 (M+H).



*7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-*

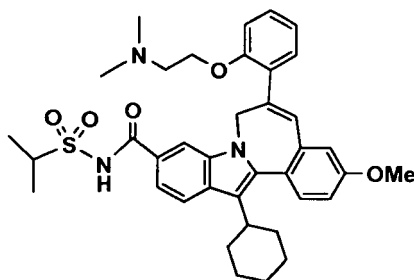
*metiletil)sulfonil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,29-1,10 (m, 4 H) 1,13-2,16 (m, 16 H) 2,51 (m, 1 H) 2,74 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,07 (m, 1 H) 4,22 (d, 1 H) 4,65 (d a, 1 H) 5,46 (d a, 1 H) 6,77 (m, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 7,10 (dd, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,50 (d, 1 H). CLEM: m/e 652 (M+H).



5

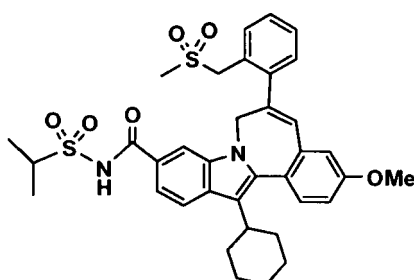
*7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(4-morfolinil)etoxifenil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,20-2,21 (m, 16 H) 2,40 (m, 1 H) 2,82 (m, 1 H) 3,00 (m, 3 H) 3,47 (m, 3 H) 3,63 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,03 (m, 1 H) 4,27 (m, 2 H) 4,49 (d a, 1 H) 5,00 (d a, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,88 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 7,98 (m, 3 H). CLEM: m/e 698 (M+H).

10



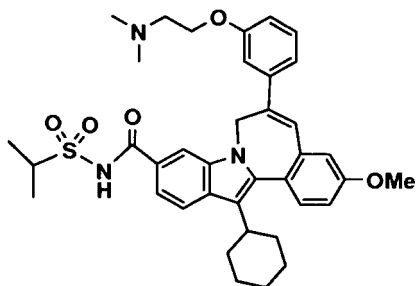
*7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-(dimetilamino)etoxifenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,20-2,40 (m, 22 H) 2,92 (m, 2 H) 3,50 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,05 (m, 1 H) 4,21 (m, 2 H) 4,49 (d a, 1 H) 5,00 (d a, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,87 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 8,00 (m, 2 H). CLEM: m/e 656 (M+H).

15

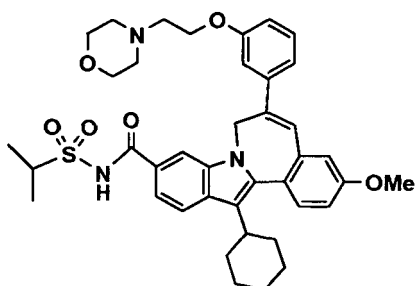


*7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(metilsulfonil)metilfenil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,18-2,21 (m, 16 H) 2,45 (s a, 3 H) 2,90 (m, 1 H) 3,60 (s a, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,03 (m, 1 H) 4,19 (s a, 1 H) 4,62 (d a, 1 H) 5,03 (d a, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,90 (d, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 7,45 (m, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,92 (m, 2 H). CLEM: m/e 661 (M+H).

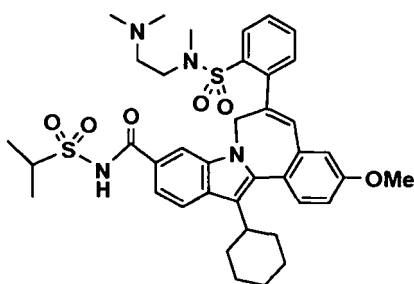
20



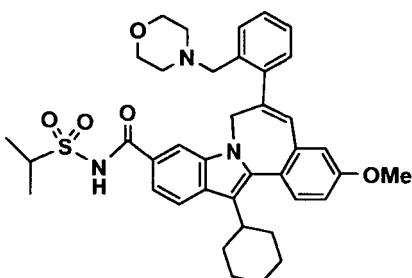
5 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-2,13 (m, 16 H) 2,90 (m, 1 H) 3,00 (s a, 6 H) 3,60 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,01 (m, 1 H) 4,29 (m, 1 H) 4,49 (d a, 1 H) 4,72 (m, 1 H) 5,45 (d a, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,87 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 7,90 (m, 2 H).CLEM: m/e 656 (M+H).



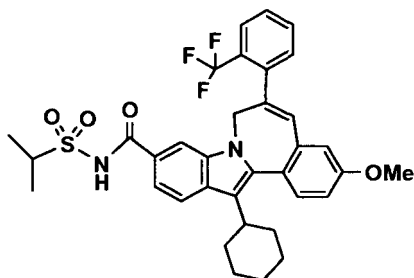
10 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[3-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,20-2,15 (m, 16 H) 2,90 (m, 1 H) 3,03 (m, 4 H) 3,42 (m, 5 H) 3,92 (s, 3 H) 3,98 (m, 3 H) 4,50 (d a, 1 H) 4,63 (m, 1 H) 5,28 (d a, 1 H) 6,75 (dd, 1 H) 6,95 (m, 2 H) 7,01 (dd, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,27 (m, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 8,32 (s, 1 H).CLEM: m/e 698 (M+H).



15 *7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]sulfonil]fenil]-3-metil-N-[(1-metiletil)sulfonil]-*. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,14-2,16 (m, 16 H) 2,64-3,58 (m, 14 H) 3,91 (s, 3 H) 4,06 (m, 1 H) 4,66 (d a, 1 H) 5,03 (d a, 1 H) 6,76 (m, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,50 (m, 5 H) 7,91 (m, 2 H).CLEM: m/e 733 (M+H).

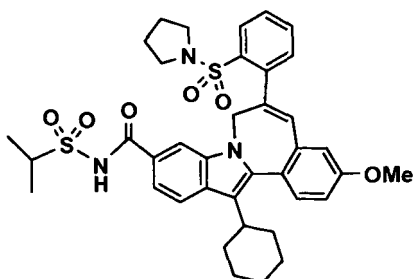


7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil) sulfonil]-6-[2-(4-morfolinilmetil)fenil]-. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-*D*)  $\delta$  ppm 1,21-2,19 (m, 16 H) 2,58 (m, 2 H) 2,93 (m, 1 H) 3,11-3,59 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 3,95 (m, 4 H) 4,07 (m, 1 H) 4,70 (d a, 1 H) 5,09 (d a, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 7,11 (dd, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,53 (m, 4 H) 7,72 (s, 1 H) 7,97 (d, 1 H). CLEM: m/e 668 (M+H).



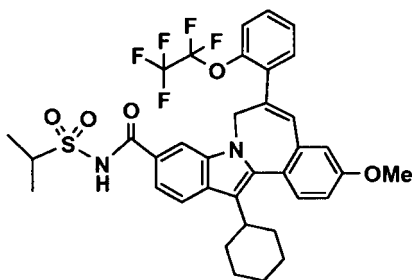
5

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil) sulfonil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-. CLEM: m/e 637 (M+H). Tiempo de retención 3,04 min.

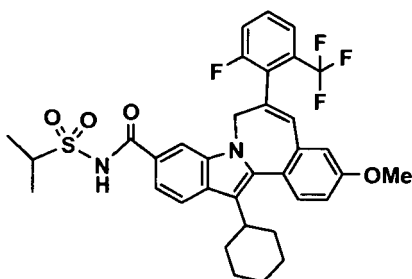


10

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil) sulfonil]-6-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-. CLEM: m/e 702 (M+H). Tiempo de retención 2,98 min.

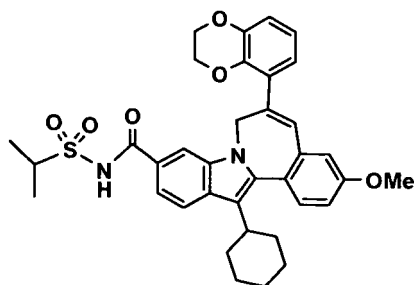


7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil) sulfonil]-6-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-. CLEM: m/e 703 (M+H). Tiempo de retención 3,08 min.

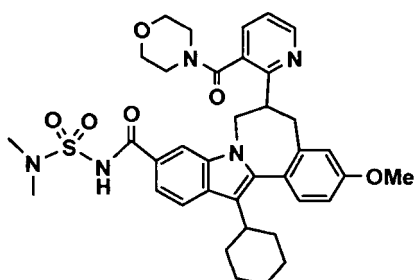


15

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil)-sulfonil]-. CLEM: m/e 655 (M+H). Tiempo de retención 3,06 min.

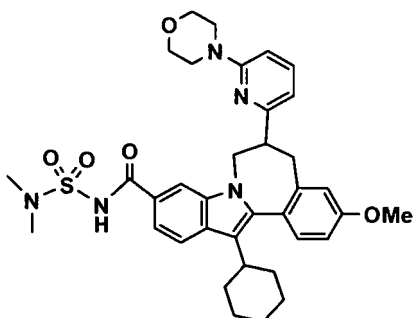


7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonyl]-. CLEM: m/e 627 (M+H). Tiempo de retención 2,99 min.



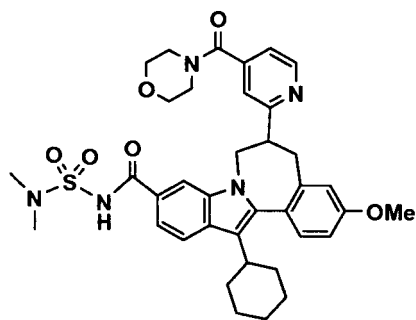
- 5 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-6,7-dihidro-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonyl)-2-piridinil]-. A una mezcla de 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonyl)-2-piridinil]- (10 mg, 0,015 mmol) y Pd al 10%/C (10 mg) en isopropanol (2,0 ml) se le aplicó 1 atm de H<sub>2</sub> usando un globo. La mezcla resultante se dejó en agitación a 22 °C durante 6 h, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo resultante se purificó por HPLC prep. en las siguientes condiciones: HPLC prep. Shimadzu usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%; % de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%; % de B inicial = 30; % de B final = 100; Gradiente = 12 min; Tiempo de realización = 20 min; Caudal = 40 ml/min; Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5. Esto proporcionó el compuesto del título (7,4 mg, 72%) en forma de una pasta de color blanco. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14-2,27 (m, 10 H) 2,89-4,05 (m, 13 H) 3,05 (s, 6 H) 3,92 (s, 3 H) 4,70 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,07-7,70 (m, 3 H) 7,87 (m, 2 H) 8,52 (m, 2 H). EM m/z 686 (MH<sup>+</sup>).
- 10
- 15

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-6,7-dihidro-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonyl)-2-piridinil]-:

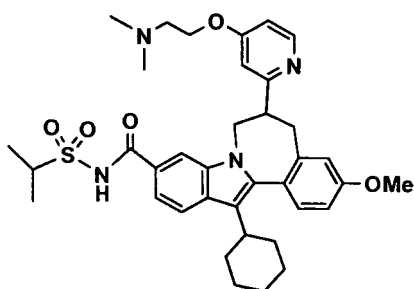


- 20 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-6,7-dihidro-3-metoxi-6-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-. CLEM: m/e 658 (M+H). Tiempo de ret. 2,78 min.

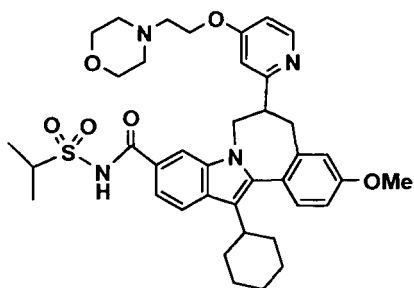




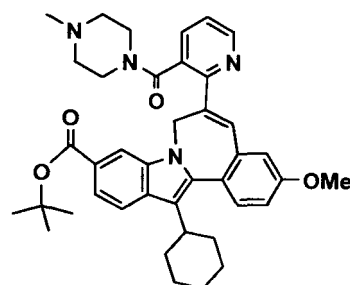
5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6,7-dihidro-3-metoxi-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-. CLEM: m/e 686 (M+H). Tiempo de ret. 2,88 min.



5 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-fenil]-6,7-dihidro-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-. CLEM: m/e 659 (M+H). Tiempo de ret. 2,69 min.



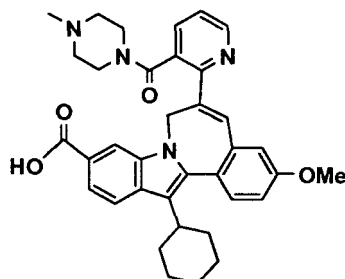
5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6,7-dihidro-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[3-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-. CLEM: m/e 701 (M+H). Tiempo de ret. 2,74 min.



10 Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil) carbonil]-2-piridinil]-, 1,1-dimetiletil éster. Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-(etoxicarbonil)-2-piridinil]-3-metoxi-, 1,1-dimetiletil éster (159 mg, 0,269 mmol) en una solución 1:1 de THF/MeOH (10 ml) y se añadió NaOH 1 M (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 16 h. Se añadió HCl 1 M (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió de nuevo en THF (1 ml) y se añadió carbonildiimidazol (60 mg, 0,370 mmol). La solución resultante se agitó a 22 °C en una atmósfera de

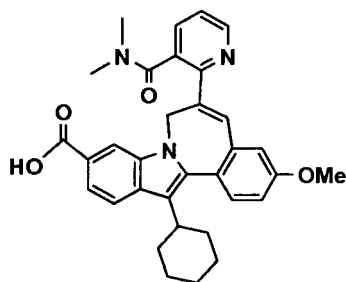
15

5 nitrógeno durante 1,5 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1-metilpiperazina (62 mg, 0,615 mmol) y DBU (46 mg, 0,370 mmol) y la reacción se agitó a 22 °C durante 18 h. Se añadió HCl 1 M (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (165 mg, 95%) en forma de una pasta de color amarillo. EM m/z 647 (MH<sup>+</sup>).

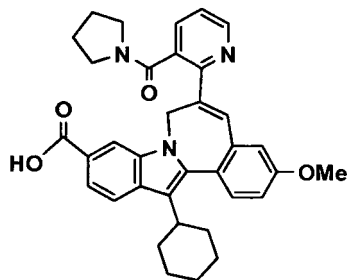


10 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil) carbonil]-2-piridinil]-*. Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]-, 1,1-dimetiletil éster (61 mg, 0,094 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó a 22 °C durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. en las siguientes condiciones: HPLC prep. Shimadzu usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%; % de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%; % de B inicial = 30; % de B final = 100; Gradiente = 12 min; Tiempo de realización = 20 min; Caudal = 40 ml/min; Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5. Esto proporcionó el compuesto del título, proporcionando el  
15 compuesto del título (36 mg, 64%) en forma de una pasta de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,14-2,27 (m, 12 H) 2,55 (s a, 3 H) 2,90-3,30 (m, 6 H) 3,85 (s, 3 H) 4,57 (d a, 1 H) 5,74 (d a, 1 H) 6,88 (d, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,84 (d, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,77 (d a, 1 H). EM m/z 591 (MH<sup>+</sup>) tiempo de retención 2,59 min.

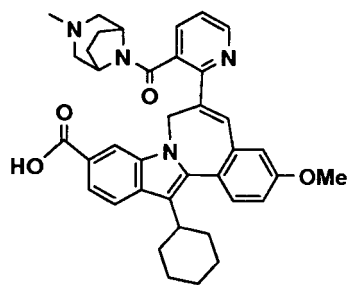
20 Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]-:



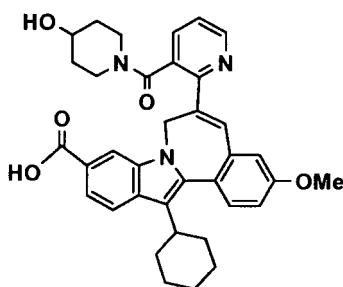
*Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-piridinil]-3-metoxi-*. CLEM: m/e 536 (M+H) tiempo de retención 2,64 min.



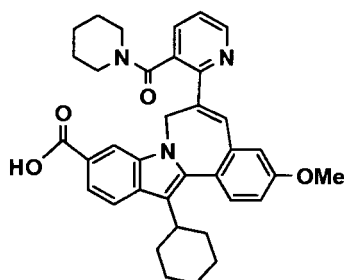
25 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-piridinil]-*. CLEM: m/e 562 (M+H) tiempo de retención 2,68 min.



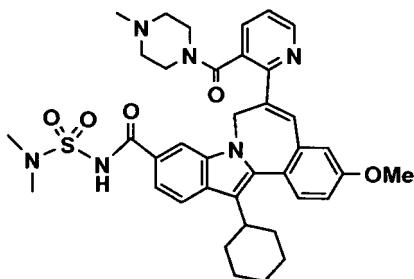
Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-2-piridinil]-. CLEM: m/e 617 (M+H) tiempo de retención 2,61 min.



5 Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-[(4-hidro-1-piperidinil)carbonil]-2-piridinil]-3-metoxi-. CLEM: m/e 592 (M+H) tiempo de retención 2,64 min.



Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(1-piperidinilcarbonil)-2-piridinil]-. CLEM: m/e 576 (M+H) tiempo de retención 2,69 min.

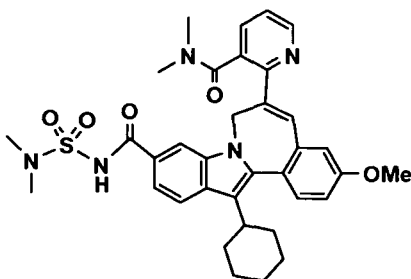


10 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N [(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]-. Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]- (30 mg, 0,051 mmol) en THF (1 ml) y se añadió carbonildiimidazol (23 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó a 22 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron N,N-dimetilsulfamida (50 mg, 0,33 mmol) y DBU (18 mg, 0,14 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se agitó a 22 °C durante 18 h. Se añadió HCl 1 M (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. en las siguientes condiciones: HPLC prep. Shimadzu usando el software Discovery VP: % de A = acetonitrilo al 10%,

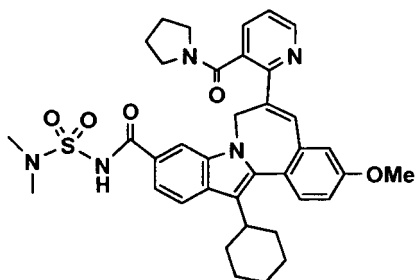
15

agua al 90%, TFA al 0,1%; % de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%; % de B inicial = 30; % de B final = 100; Gradiente = 12 min; Tiempo de realización = 20 min; Caudal = 40 ml/min; Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5. Esto proporcionó el compuesto del título (22 mg, 61%) en forma de una pasta de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,16-2,24 (m, 18 H) 2,56 (s a, 3 H) 2,89-3,31 (m, 6 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (m, 1 H) 4,58 (d a, 1 H) 5,76 (d a, 1 H) 6,88 (d, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,19 (m, 1 H) 7,33 (m, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,78 (d a, 1 H). EM m/z 697 (MH<sup>+</sup>). Tiempo de retención 2,65 min.

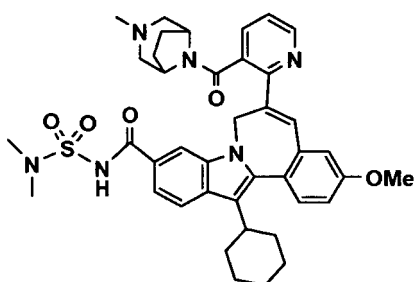
Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]-:



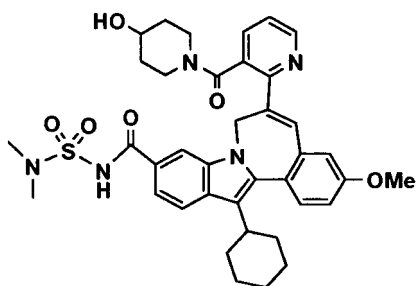
7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-piridinil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-. CLEM: m/e 642 (M+H). Tiempo de retención 2,71 min.



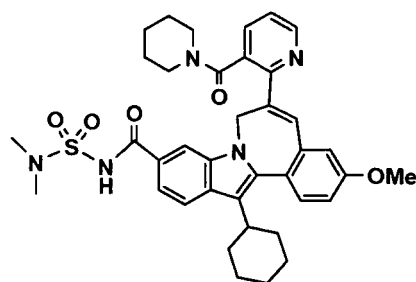
7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-piridinil]-. CLEM: m/e 668 (M+H). Tiempo de retención 2,78 min.



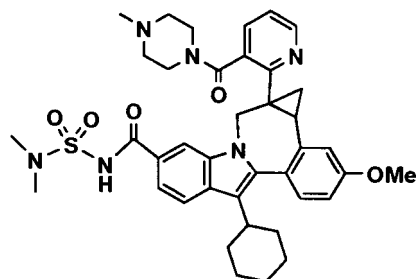
7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-2-piridinil]-. CLEM: m/e 723 (M+H). Tiempo de retención 2,69 min.



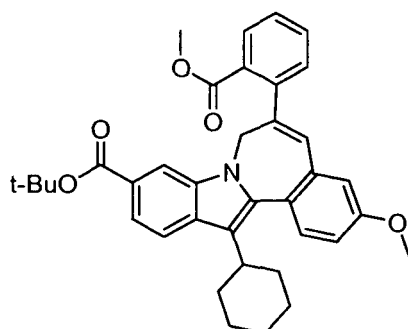
7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-[3-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]-2-piridinil]-3-metoxi-. CLEM: m/e 698 (M+H). Tiempo de retención 2,73 min.



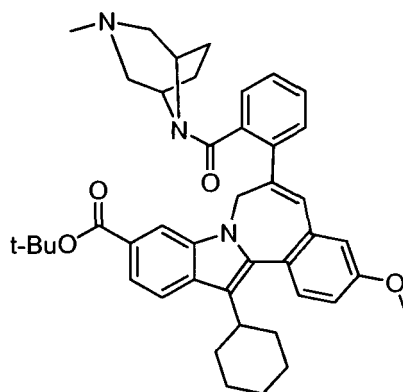
5 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-(1-piperidinil)carbonil]-2-piridinil--. CLEM: m/e 682 (M+H). Tiempo de retención 2,77 min.



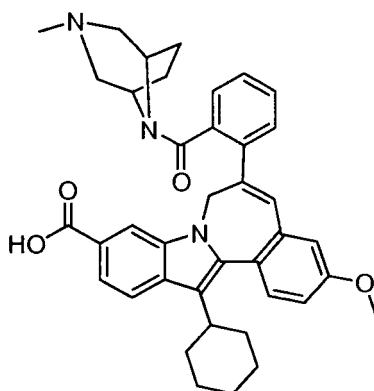
10 Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida, 8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-11-1a-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]-. A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (20 mg, 0,092 mmol) en DMSO (1,0 ml) se le añadió NaH al 90% (2,5 mg, 0,092 mmol). Esta mezcla se agitó a 22 °C durante 15 min seguido de la adición de 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]- (16 mg, 0,023 mmol) en DMSO (1,0 ml). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 3 h; se añadió HCl 1 M (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Este aceite se purificó por HPLC prep. de fase inversa como anteriormente, proporcionando el compuesto del título (11 mg, 67%) en forma de una pasta de color amarillo. EM m/z 711 (MH+). Tiempo de retención 2,76 min.



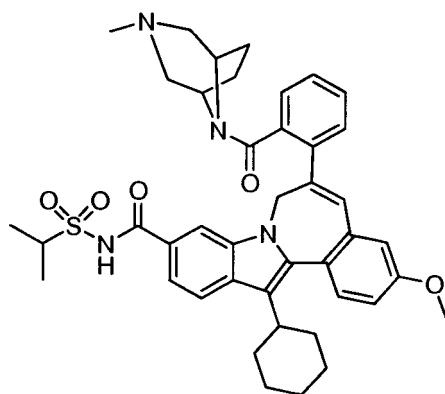




5 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]fenil]-, 1,1-dimetiletil éster.* Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 6-(2-carboxifenil)-13-ciclohexil-3-metoxi-, 10-(1,1-dimetiletil) éster (192 mg, 0,341 mmol) en DMF (3,4 ml) y a la reacción se le añadió TBTU (208 mg, 0,647 mmol). La reacción se tapó en una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se disolvió DMAP (214 mg, 1,752 mmol). El reactivo de amina, clorhidrato de 3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano (148 mg, 0,743 mmol) se añadió a la reacción y la reacción se tapó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto pesó 214 mg en forma de un sólido de color amarillo después del secado al vacío a temperatura ambiente. El producto se purificó sobre una columna de 7 g de gel de sílice en suspensión en un disolvente de metanol al 1%/diclorometano. Las fracciones de producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 161 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo. El análisis por HPLC indicó que era necesaria una purificación adicional y por consiguiente el producto enriquecido se disolvió en 4 ml de una mezcla de DMF/acetonitrilo y se purificó por HPLC de fase inversa: Condiciones de HPLC típicas: Sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu que emplea el software Discovery VP interconectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A, purificado usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 µm 19 mm x 100 mm y controlado usando un detector SPD-10AV UV-Vis en un detector de longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml/min, un gradiente de disolvente A al 70%/disolvente B al 30% con respecto el disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 15 minutos con un tiempo de realización de 30 minutos usando un sistema de disolvente con un % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%% de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%. Tiempo de retención del producto = 10 min. Los disolventes se retiraron de las fracciones de producto al vacío usando una speed-vac que funcionó durante una noche usando reposo térmico medio. Las fracciones de producto puras se combinaron y se transfirieron a un vial usando diclorometano, la retirada del disolvente al vacío y el secado al vacío a temperatura ambiente produjeron 102 mg (38%) de producto en forma de una película amorfa de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,85 (m, 1 H) 1,09-1,51 (m, 6 H) 1,60 (s, 10 H) 1,65-1,96 (m, 6 H) 2,05 (s, 3 H) 2,19-2,78 (m, 5 H) 2,91 (t, J = 10,99 Hz, 1 H) 2,97-3,37 (m, 1 H) 3,38-3,72 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,20-4,84 (m, 2 H) 5,18 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,03 (dd, J = 8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,31-7,46 (m, 3 H) 7,50 (d, J = 8,55 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H). Tiempo de retención de CL-EM 2,94 min; 672 m/z (MH<sup>+</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en un detector de longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% con respecto el disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en el modo electronebulización.



5 *Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonyl)fenil]-*. Se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonyl)fenil]-, 1,1-dimetiletil éster (99 mg, 0,147 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y después se añadió TFA (2 ml). La reacción se tapó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2,3 h. Los volátiles se retiraron al vacío usando un evaporador rotatorio. El residuo de la reacción se disolvió en una mezcla de diclorometano y benceno y después los volátiles se retiraron al vacío y se repitió la disolución y la retirada de los volátiles para ayudar a la retirada del TFA. La muestra se secó al vacío a temperatura ambiente durante una noche, obteniendo 93 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beige. El producto de reacción se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,15-1,33 (m, 2H) 1,34-1,45 (m, 2H) 1,45-1,74 (m, 3H) 1,75-1,87 (m, J = 9,16 Hz, 2 H) 1,94 (s, 1H) 2,01-2,17 (m, J = 5,80 Hz, 3 H) 2,37-2,72 (m, J = 78,43 Hz, 3 H) 2,92 (t, J = 12,05 Hz, 1 H) 3,13-3,77 (m, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 4,66 (d, J = 58,29 Hz, 4 H) 4,94-5,27 (m, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,04 (dd, J = 8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 8,55 Hz, 2 H) 7,75 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,93-8,23 (m, 1 H). Tiempo de retención de CL-EM 1,68 min; 614 m/z (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Xterra MS 7u C18 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en un detector de longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% con respecto el disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en el modo electronebulización.

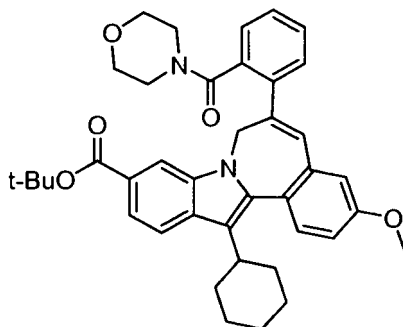


25 *13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-6-[2-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonyl)fenil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida*. En un vial de 2 dram se suspendió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonyl)fenil]- (44,5 mg, 0,072 mmol) en THF (725  $\mu$ l) y después se añadió CDI (30 mg, 0,185 mmol). La reacción se tapó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se convirtió en una solución homogénea transparente cinco minutos después de la adición de CDI a la suspensión de la reacción. Después, la reacción se calentó a 70 °C en el vial sellado durante 1 h. Después de la refrigeración de la reacción a temperatura ambiente, a la reacción se le añadió propano-2-sulfonamida (45 mg, 0,365 mmol) seguido de DBU (32,7  $\mu$ l, 0,217 mmol). La reacción se tapó de nuevo en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 70 °C durante una noche (16 h). La reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1,0 N. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N y después las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas



combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio.

El agente de secado se retiró por filtración y el producto se obtuvo por la retirada de los volátiles al vacío usando un evaporador rotatorio, obteniendo 62 mg del producto en bruto en forma de una película de color amarillo. La muestra se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu que empleaba el software Discovery VP interconectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo/DMF (1:1), 2 ml, se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5  $\mu$ M 19 mm x 100 mm y se controló usando un detector SPD-10AV UV-Vis en un detector de longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml/min, un gradiente de disolvente A al 70%/disolvente B al 30% con respecto el disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 15 minutos con un tiempo de realización de 30 minutos usando un sistema de disolvente con un % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%% de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%. Tiempo de retención del producto fue de 6,74 minutos. La retirada de los volátiles y el secado del producto purificado al vacío a temperatura ambiente produjeron 27,7 mg (46%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,36 (s, 0,7 H) 1,06-1,31 (m, 2,6 H) 1,31-1,57 (m, 10,8 H) 1,59-1,71 (m, 1,1 H) 1,79 (d, J = 10,07 Hz, 2,7 H) 1,90-2,15 (m, 4,8 H) 2,23 (d, J = 11,90 Hz, 1,1 H) 2,35 (s, 0,9 H) 2,57 (s, 2,7 H) 2,63-2,85 (m, 2,6 H) 2,83-2,98 (m, 3,2 H) 3,06 (s, 1,3 H) 3,21 (d, J = 11,60 Hz, 1,6 H) 3,34 (d, J = 12,21 Hz, 1,1 H) 3,48 (s, 1,3 H) 3,66 (d, J = 6,41 Hz, 1,1 H) 3,93 (s, 3,0 H) 4,00-4,17 (m, 1,2 H) 4,45 (s, 0,3 H) 4,62 (d, J = 15,26 Hz, 1,0 H) 4,96 (d, J = 15,87 Hz, 0,8 H) 5,16 (d, J = 14,34 Hz, 0,3 H) 6,94 (d, J = 16,48 Hz, 2,0 H) 7,03-7,08 (m, 1,1 H) 7,41 (d, J = 7,32 Hz, 1,2 H) 7,46-7,61 (m, 4,2 H) 7,65 (d, J = 8,24 Hz, 0,9 H) 7,73 (s, 0,8 H) 7,92 (d, J = 8,54 Hz, 1,3 H) 10,05 (s, 0,2 H) 10,22 (s, 0,7 H). Tiempo de retención de CL-EM 1,91 min; 719 m/z (MH<sup>-</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Xterra MS 7 $\mu$  C18 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en un detector de longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% con respecto el disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en el modo electronebulización.



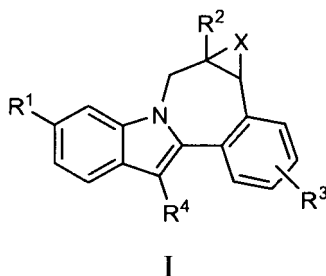
*Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(4-morfolinilcarbonyl) fenil]-, 1,1-dimetiletil éster.* En un vial de 2 dram se disolvió ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 6-(2-carboxifenil)-13-ciclohexil-3-metoxi-, 10-(1,1-dimetiletil) éster (186,6 mg, 0,331 mmol) en DMF (3,3 ml). A la reacción se le añadió TBTU (212 mg, 0,660 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se disolvió DMAP (214 mg, 1,752 mmol) en la reacción y después se añadió el reactivo amina, morfolina (115  $\mu$ l, 1,324 mmol). La reacción se tapó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, obteniendo 198 mg de un producto en bruto en forma de una película de color amarillo. El producto en bruto se disolvió en 2 ml de acetonitrilo y a la mezcla se le añadieron 4 ml de DMF. La solución del producto se purificó en tres inyecciones de 2 ml usando HPLC de fase inversa. La muestra se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu que empleaba el software Discovery VP interconectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5  $\mu$ M 19 mm x 100 mm y se controló usando un detector SPD-10AV UV-Vis en un detector de longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml/min, un gradiente de disolvente A al 70%/disolvente B al 30% con respecto el disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 15 minutos con un tiempo de realización de 25 minutos usando un sistema de disolvente con un % de A = acetonitrilo al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1%% de B = acetonitrilo al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1%. El tiempo de retención del producto fue de 17,6 minutos. Las fracciones de producto se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío usando un evaporador rotatorio. El producto purificado se transfirió a un vial en forma de una solución de diclorometano y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 74 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color ámbar-naranja. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,17-1,29 (s a, H) 1,31-1,50 (m, 2 H) 1,51-1,67 (m, 10 H) 1,78 (d, J = 10,07 Hz,

## ES 2 383 247 T3

2 H) 1,94 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 2,08 (d, J = 16,17 Hz, 4 H) 2,28-2,81 (m, 4 H) 2,83-3,12 (m, 2 H) 3,37 (s a, 3 H) 3,75 (s a, 1 H) 3,88 (s, 3H) 4,59 (d, J = 13,43 Hz, 1 H) 5,28 (s a, 1 H) 6,90 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,02 (dd, J = 8,55, 2,75 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,35-7,41 (m, 1H) 7,42-7,54 (m, 3 H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,78-7,94 (m, 2 H). Tiempo de retención de CL-EM 2,69 min; 633 m/z (MH<sup>+</sup>). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Xterra MS 7u C18 3,0 x 50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en un detector de longitud de onda de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% con respecto el disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en el que el disolvente A era acetonitrilo al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en el modo electronebulización.

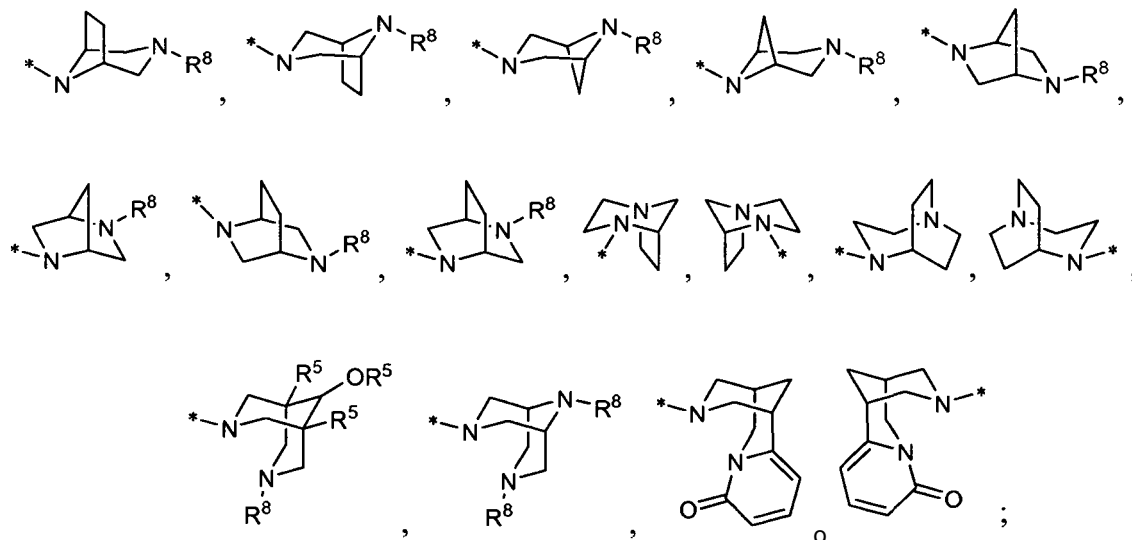
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

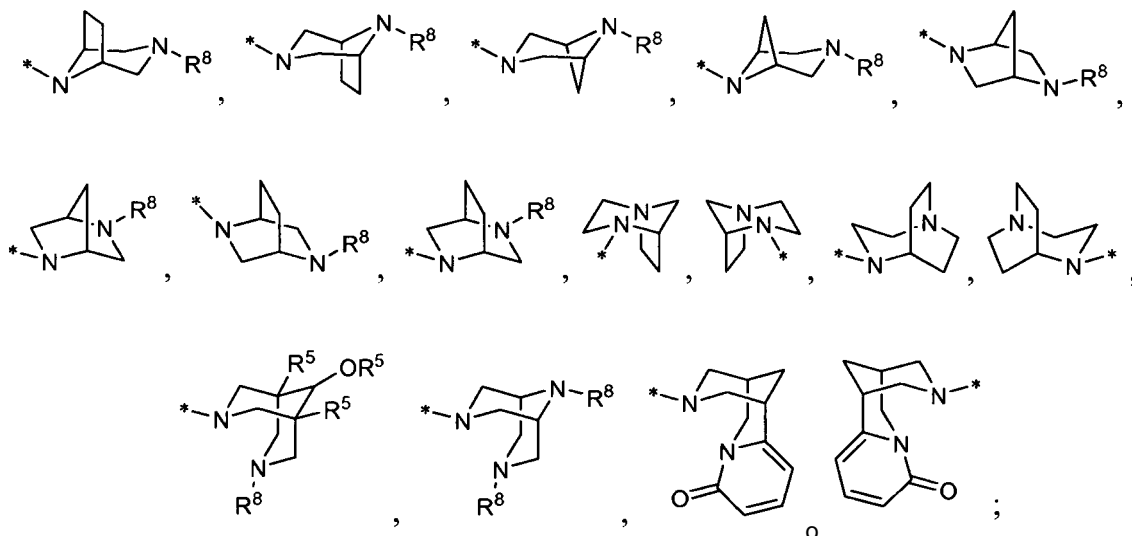


en la que:

- 5 R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
R<sup>2</sup> es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N, R<sup>12</sup>, COR<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;  
o R<sup>2</sup> es fenilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi y está  
sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alquil(R<sup>5</sup>)N,  
10 (R<sup>12</sup>)alquil(R<sup>5</sup>)N, alquilCON(R<sup>5</sup>), cicloalquilCON(R<sup>5</sup>), (metil)oxadiazolilo, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alcoxi, (R<sup>12</sup>)alcoxi, R<sup>12</sup>,  
((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alquilo, (R<sup>12</sup>)alquilo, COR<sup>13</sup>, (alquilSO<sub>2</sub>)alquilo y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;  
o R<sup>2</sup> es indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, y está  
sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi y haloalcoxi;  
o R<sup>2</sup> es benzodioxolilo o dihidrobenzodioxinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo y  
15 alquilo;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;  
R<sup>4</sup> es cicloalquilo;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>;  
20 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo,  
alcoxicarbonilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo,  
(dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo o piridinilo;  
R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo;  
25 R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino  
u homomorfolino;  
R<sup>12</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino,  
y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre oxo y alquilo;  
30 R<sup>13</sup> es hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxipiperidino,  
piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homomorfolino,

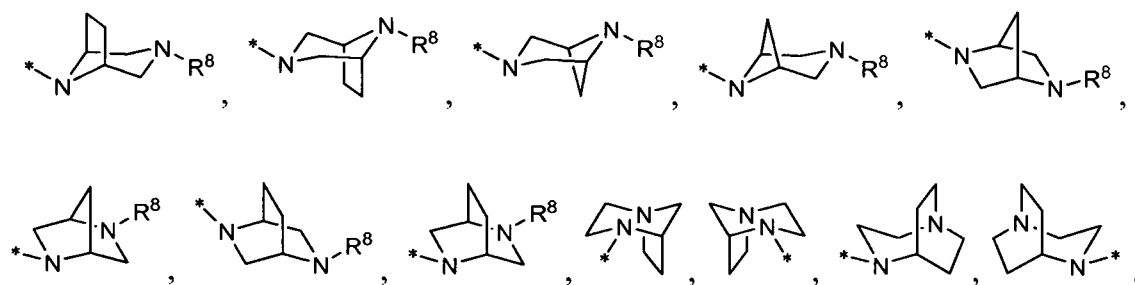


R<sup>14</sup> es hidroxilo, alcoxi, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alquilo, ((R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N)alquil(R<sup>5</sup>)N, (R<sup>12</sup>)alquilo, (R<sup>12</sup>)alquil(R<sup>5</sup>)N, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxipiperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homomorfolino,



y  
 X es metileno, un enlace o está ausente;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;
- 10 R<sup>2</sup> es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piradazinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino, R<sup>12</sup>, COR<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;
- o R<sup>2</sup> es fenilo y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo y alcoxi y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino, R<sup>12</sup>, COR<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;
- 15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxilo, benciloxi o alcoxi;
- R<sup>4</sup> es cicloalquilo;
- R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;
- R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>;
- R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;
- 20 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo;
- R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo;
- R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo;
- 25 R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino;
- R<sup>12</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre oxo y alquilo;
- R<sup>13</sup> es hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxipiperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homomorfolino,
- 30





- 8-il)sulfonil]-2-piridinil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidil)-2-piridinil]-3-metoxi-;
- 5 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-fenil-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-3-metoxi-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-;
- 10 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil]-3-metoxi-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-metoxi-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-[(metilsulfonil)metil]fenil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-metoxi-;
- 15 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]sulfonil]fenil]-3-metoxi-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(4-morfolinilmetil)fenil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(trifluorometil)fenil]-;
- 20 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-metoxi-N-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-3-metoxi-;
- 25 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(7-nitro-1H-indol-5-il)-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(7-metoxi-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il)-;
- ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(2-metil-5-benzotiazolil)-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-;
- 30 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridazinil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[4-(dimetilamino)-2-pirimidinil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-;
- 35 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-(dimetilamino)-2-piridinil]-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-(4-morfolinilsulfonil)-2-piridinil]-;
- 40 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)sulfonil]-2-piridinil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidil)-2-piridinil]-3-metoxi-;
- 45 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-fenil-;
- 50 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-;
- 55 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-;
- 60 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-[(metilsulfonil)metil]fenil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-;
- 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[3-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-;
- 65 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]sulfonil]fenil]-3-

- metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(4-  
 morfolinilmetil)fenil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-  
 5 (trifluorometil)fenil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[2-(1-  
 pirrolidinilsulfonil)fenil]-; 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-  
 metiletil)sulfonil]-6-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-N-[(1-  
 10 metiletil)sulfonil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-metoxi-N-[(1-  
 metiletil)sulfonil]-;  
 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6,7-dihidro-3-metoxi-6-[3-(4-  
 morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-;  
 15 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6,7-dihidro-3-metoxi-6-[6-(4-  
 morfolinil)-2-piridinil]-;  
 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6,7-dihidro-3-metoxi-6-[4-(4-  
 morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-;  
 20 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-6,7-dihidro-3-metoxi-  
 N-[(1-metiletil)sulfonil]-;  
 5H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6,7-dihidro-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[3-[2-(4-  
 morfolinil)etoxi]fenil]-;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-  
 25 piridinil]-, 1,1-dimetiletil éster;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-  
 piridinil]-;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-piridinil]-3-metoxi-;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-piridinil]-;  
 30 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-[(3-metil-3,8-diazabicyclo [3,2,1]oct-  
 8-il)carbonil]-2-piridinil]-;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-6-[3-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]-2-piridinil]-3-  
 metoxi-;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[3-(1-piperidinilcarbonil)-2-piridinil]-;  
 35 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-[(4-metil-1-  
 piperazinil)carbonil]-2-piridinil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-6-[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-piridinil]-N-  
 [(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-(1-  
 40 pirrolidinilcarbonil)-2-piridinil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-[(3-metil-3,8-  
 diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-2-piridinil]-;  
 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-[3-[(4-hidroxi-1-  
 piperidinil)carbonil]-2-piridinil]-3-metoxi-;  
 45 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxamida, 13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-6-[3-(1-  
 piperidinilcarbonil)-2-piridinil]-;  
 Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida, 8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,2b-tetrahidro-  
 11-metoxi-1a-[3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinil]-;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-[(3-metil-3,8-diazabicyclo [3,2,1]oct-  
 50 8-il)carbonil]fenil]-, 1,1-dimetiletil éster;  
 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-[(3-metil-3,8-diazabicyclo [3,2,1]oct-  
 8-il)carbonil]fenil]-;  
 13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-6-(2-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)fenil)-7H-indolo[2,1-  
 a][2]benzazepina-10-carboxamida; y  
 55 ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-, 1,1-  
 dimetiletil éster;  
 o su sal farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento para tratar una infección por hepatitis C.