

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 994**

51 Int. Cl.:
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 513/08 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08865118 .7**
96 Fecha de presentación: **23.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2238142**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **Indoles macrocíclicos como inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:
24.12.2007 EP 07150415

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

73 Titular/es:
JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork , IE

72 Inventor/es:
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD;
HU, LILI;
VENDEVILLE, SANDRINE;
NYANGUILE, ORIGÈNE y
TAHRI, ABDELLAH

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 389 994 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

Indoles macrocíclicos como inhibidores del virus de la hepatitis C

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a indoles macrocíclicos con actividad inhibitoria sobre la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Se refiere además a composiciones que comprenden estos compuestos como principios activos así como también procesos para preparar estos compuestos y composiciones.

Antecedentes de la invención

10 El virus de la hepatitis C es la causa principal de la enfermedad hepática crónica a nivel mundial y se ha convertido en el objeto de considerables investigaciones médicas. El VHC es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* en el género *hepacivirus* y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus* que incluye varios virus involucrados en patologías humanas, tales como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia *pestivirus* de animales que incluye el virus de la diarrea vírica bovina (VDVB). El VHC es un virus de ARN monocatenario de polaridad positiva con un genoma de aproximadamente 9600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas tanto 5' como 3' que adoptan estructuras secundarias de ARN y un marco de lectura abierto central que codifica una
15 única poliproteína de aproximadamente 3010-3030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos génicos que se generan a partir de la poliproteína precursora mediante una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y postraduccionales mediada tanto por las proteasas huésped como víricas. Las proteínas estructurales víricas incluyen la proteína principal de la nucleocápside y dos glicoproteínas de la envoltura E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS) codifican algunas funciones enzimáticas víricas esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa) así como también proteínas de función desconocida. La replicación del genoma vírico es mediada por una ARN-polimerasa dependiente del ARN codificada por una proteína 5b no estructural (NS5B). Además de la polimerasa, se ha demostrado que las funciones de helicasa y proteasa víricas, ambas codificadas en la proteína NS3 bifuncional, son esenciales para la replicación del ARN de VHC. El VHC también codifica una metaloproteínasa en la región NS2.

25 El VHC se replica preferentemente en hepatocitos pero no es directamente citopático, lo cual provoca una infección persistente. En particular, la ausencia de una respuesta vigorosa por parte de los linfocitos T y la elevada propensión del virus a mutar parecen fomentar una alta tasa de infección crónica. Hay 6 tipos principales de genotipos de VHC y más de 50 subtipos, que se distribuyen geográficamente de forma diferente. El VHC de tipo 1 es el genotipo predominante en EE. UU. y Europa. Por ejemplo, el VHC de tipo 1 es el responsable del 70-75% del total de las infecciones por VHC en EE. UU. La heterogeneidad genética extensiva del VHC tiene implicaciones clínicas y de diagnóstico importantes, que puede que expliquen los problemas para desarrollar una vacuna y la ausencia de respuesta a la terapia. Se estima que unos 170 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) a nivel mundial. Después de la infección aguda inicial, la mayoría de los individuos infectados desarrollan hepatitis crónica, que puede evolucionar a fibrosis hepática la cual provoca cirrosis, enfermedad hepática terminal y
35 CHC (carcinoma hepatocelular) (Declaración de la Conferencia de Desarrollo y Consenso de los Institutos Nacionales de la Salud: Tratamiento de la Hepatitis C. *Hepatology*, 36, Supl. 5, S3-S20, 2002). La cirrosis hepática debida a la infección por VHC es responsable de aproximadamente 10 000 muertes al año tan solo en EE. UU. y es el principal motivo de los trasplantes de hígado. La transmisión de VHC puede producirse a través de contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo, después de una transfusión de sangre o el consumo de una droga por vía intravenosa. La introducción de pruebas de diagnóstico utilizadas en el análisis de sangre ha contribuido a la reducción de la incidencia de VHC postransfusión. Sin embargo, debido a que el avance es lento hasta desarrollar la enfermedad hepática terminal, las infecciones existentes continuarán suponiendo una carga médica y económica grave durante décadas (Kim, W.R. *Hepatology*, 36, Supl. 5, S30-S34, 2002).

45 Las terapias actuales de VHC se basan en interferón alfa (IFN- α) (pegilado) combinado con ribavirina. Esta terapia combinada produce una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados por virus VHC de genotipo 1 y aproximadamente el 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Aparte de la limitada eficacia para el VHC de tipo 1, la terapia combinada tiene efectos secundarios significativos y muchos pacientes no la toleran bien. Por ejemplo, en ensayos para el registro de interferón pegilado y ribavirina, la aparición de efectos secundarios significativos condujo a la interrupción del tratamiento en aproximadamente el 10-14% de los pacientes. Los efectos secundarios más graves de la terapia combinada incluyen síntomas similares a la gripe, anomalías hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. El desarrollo de tratamientos más eficaces, convenientes y mejor tolerados es uno de los objetivos principales de la salud pública. Por lo tanto, el tratamiento de esta enfermedad crónica es una necesidad clínica que aún no se ha satisfecho, ya que la terapia actual solamente es eficaz en parte y está limitada por efectos secundarios no deseados.

55 WO 2007/001406 describe compuestos macrocíclicos que contienen arilo útiles para inhibir la replicación vírica de VHC y SRAG.

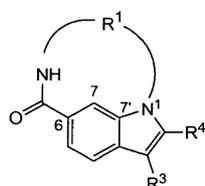
WO 2005/095403 describe compuestos macrocíclicos como inhibidores de la replicación vírica, más específicamente de la replicación flavivírica.

5 Un área de interés particular ha sido la búsqueda de inhibidores de la ARN-polimerasa dependiente del ARN NS5b. Los homólogos estructurales cercanos de esta polimerasa no existen en la célula huésped no infectada y el descubrimiento de inhibidores de dicha polimerasa proporcionaría un frente de acción más específico. Los inhibidores que se están investigando en la actualidad se pueden clasificar como inhibidores nucleosídicos (NI) o inhibidores no nucleosídicos (NNI). Los NI compiten directamente con sustratos nucleótidos por la unión a sitios activos muy conservados. Se puede conseguir una mayor especificidad con NNI, que interaccionan fuera de los sitios activos muy conservados en un único sitio alostérico común solamente para polimerasas relacionadas estructuralmente. Los ensayos clínicos preliminares han dado como resultado un elevado porcentaje de fracaso, lo cual reafirma la necesidad de continuar buscando nuevos inhibidores de NS5b.

Resumen de la invención

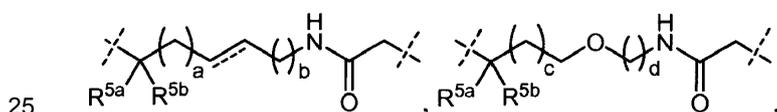
15 Se ha descubierto que ciertos derivados de indol macrocíclicos presentan actividad antivírica en mamíferos infectos por VHC. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para tratar o combatir infecciones por VHC.

La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación de VHC, que pueden ser representados por la fórmula (I):



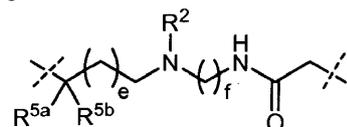
20 (I)

y sus estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos, donde R¹ es una cadena bivalente seleccionada entre

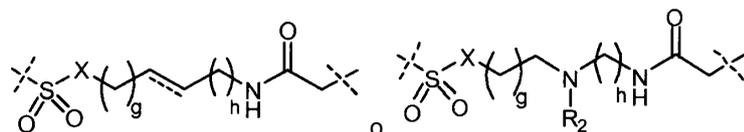


25

o



30 donde el átomo de carbono sustituido con R^{5a} y R^{5b} se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I); o R¹ es una cadena bivalente seleccionada entre



35 donde el grupo sulfonilo se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

40 X se selecciona entre -CR^{5a}R^{5b}- o -NR^{5a}-;

cada uno de a, b, c, d, e, f, g y h es, independientemente, un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5, siempre que el macrociclo, formado por la cadena bivalente R¹, el resto -C(=O)-NH- al que se une R¹ y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 17 átomos como

constituyentes;

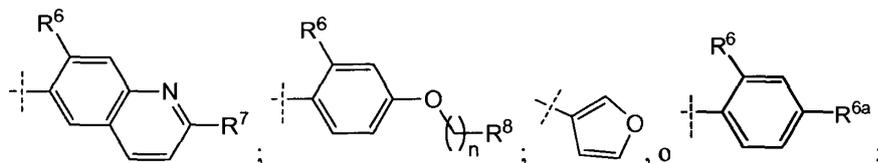
cada línea discontinua paralela (representada por ---) representa un doble enlace opcional;

5 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 es un grupo seleccionado entre:

10



R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; o haloalquilo C_{1-6} ;

15 n es 0, 1 o 2;

R^6 se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

20 R^{6a} se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-7} ;

25 R^7 es fenilo o tiazolilo, donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, donde cada tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; donde los sustituyentes tanto de fenilo como de tiazolilo se seleccionan cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C_{1-6} ; $-\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{SR}^{10}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

30 R^8 es hidrógeno, fenilo o tiazolilo, donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, donde cada tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; donde los sustituyentes tanto de fenilo como de tiazolilo se seleccionan cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C_{1-6} ; $-\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{SR}^{10}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

35 R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} o aril(alquilo C_{1-6}); o R^{9a} y R^{9b} , junto con el nitrógeno al que están enlazados, forman un monociclo de 5-8 miembros saturado, parcial o completamente insaturado, donde dicho monociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde el resto de miembros del monociclo son átomos de carbono; donde dicho monociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , hidróxilo u oxo, donde arilo es fenilo o naftilo;

45 R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

50 R^{11} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

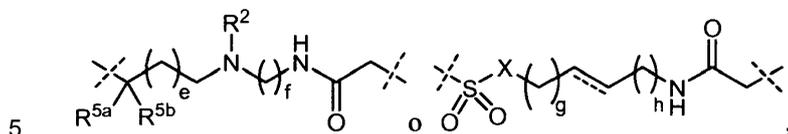
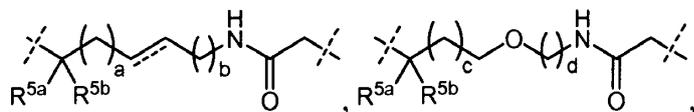
R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;

R^{13} es alquilo C_{1-6} ;

55 Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En una realización, la invención se refiere a un subgrupo de los compuestos de fórmula (I), dicho subgrupo denominado en lo sucesivo compuestos de fórmula (I'), donde los compuestos de fórmula (I') son aquellos compuestos de fórmula (I) y sus estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos, donde R^1 es

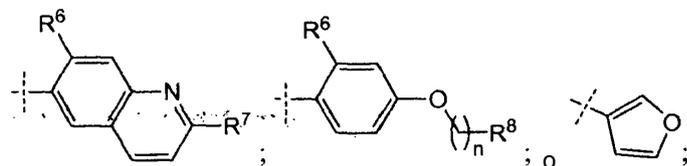
una cadena bivalente seleccionada entre



donde el átomo de carbono sustituido con R^{5a} y R^{5b} (el lado izquierdo de las cadenas R¹ representadas) se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida (el lado derecho de las cadenas R¹ representadas) se une al resto de la molécula a través del nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

cada línea discontinua paralela (representada por ---) representa un doble enlace opcional;

R⁴ es un grupo seleccionado entre:



X, a, b, c, d, e, f, g, h, R², R³, R^{5a}, R^{5b}, n, R⁶, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y Het tienen los mismos significados definidos anteriormente.

Además, la invención se refiere a métodos para preparar los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos, sus N-óxidos, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, sus intermedios y el uso de los intermedios para preparar los compuestos de fórmula (I).

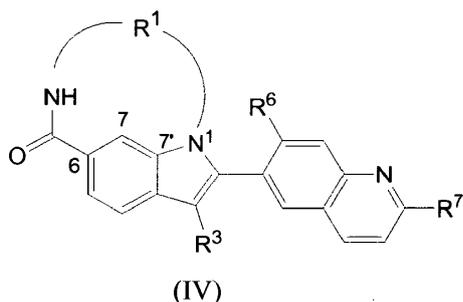
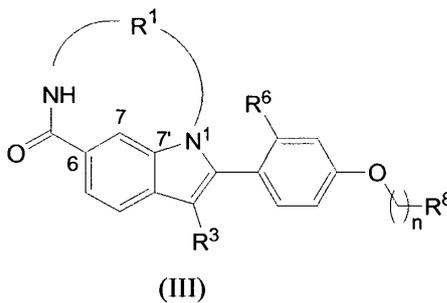
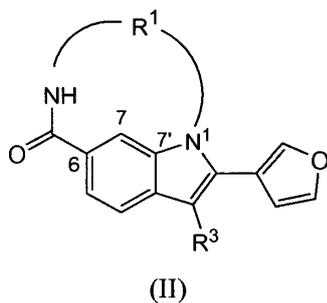
La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se* o a cualquiera de sus subgrupos, sus N-óxidos, sales, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, para utilizar como medicamento. La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se* o a cualquiera de sus subgrupos, sus N-óxidos, sales, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, para tratar la hepatitis C. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador y una cantidad eficaz como antiviral de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos tal como se especifica en la presente. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente con otros agentes anti-VHC. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente con agentes anti-VIH. La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente para su administración a un sujeto que padece una infección por VHC.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos, o uno de sus N-óxidos, sales, aminas cuaternarias, complejos metálicos o formas estereoquímicamente isoméricas, para fabricar un medicamento con el fin de inhibir la replicación de VHC.

Descripción detallada

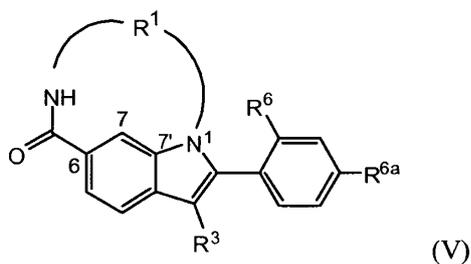
A continuación, se describirá la presente invención más detalladamente. En los siguientes párrafos, se definen diferentes aspectos de la invención en más detalle. Cada aspecto definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o conveniente se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o convenientes.

En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (I') que tiene una de las Fórmulas estructurales (II), (III) o (IV), o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, racematos, metabolitos, sales, hidratos o solvatos,



5 donde R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸ y n tienen el mismo significado definido anteriormente.

Otra realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que tiene la Fórmula estructural (V), o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, racematos, metabolitos, sales, hidratos o solvatos,



10

donde R¹, R³, R⁶ y R^{6a} tienen el mismo significado definido anteriormente.

15

cuando se describen los compuestos de la invención, los términos empleados se deben interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte lo contrario.

20

Cuando se utiliza el término "sustituido" en la presente invención, se pretende indicar que uno o más hidrógenos del átomo indicado en la expresión utilizando "sustituido" están reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para soportar ser aislado de una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil y ser formulado en un agente terapéutico.

El término halo es el término genérico para referirse a fluoro, cloro, bromo y yodo.

25

La expresión "alquilo C₁₋₄", tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, isobutilo, 2-metilprop-1-ilo; "alquilo C₁₋₆" engloba radicales alquilo C₁₋₄ y sus homólogos superiores que contienen 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-etilbut-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo. Entre los radicales alquilo C₁₋₆ cabe destacar alquilo C₁₋₄.

30

35

La expresión "haloalquilo C₁₋₆", sola o combinada, se refiere a un radical alquilo C₁₋₆ que tiene el significado definido anteriormente donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno como los definidos anteriormente. Los ejemplos no limitantes de tales radicales haloalquilo C₁₋₆ incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", tal como se utiliza en la presente, es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado monovalente. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, generalmente, de acuerdo con esta invención comprenden de 3 a 7, más preferentemente de 3 a 6 carbonos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₇ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Las expresiones "alcoxi C₁₋₆" o "alquiloxi C₁₋₆", tal como se utilizan en la presente, se refieren a un radical de Fórmula -OR^a, donde R^a es alquilo C₁₋₆ como el definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de alcoxi C₁₋₆ adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. Los alcoxi C₁₋₄ adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi.

El término "arilo", como grupo o parte de un grupo, se pretende que incluya fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo.

El término (=O) u oxo, tal como se utiliza en la presente, forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre. Cuando un anillo o sistema de anillos está sustituido con un grupo oxo, el átomo de carbono al que está unido el oxo es un carbono saturado.

La expresión "alquilsulfonilo C₁₋₆", sola o combinada, se refiere a un grupo de Fórmula -SO₂-R^b, donde R^b es alquilo C₁₋₆ como el definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilsulfonilo C₁₋₆ incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, butilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *n*-pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

Cabe destacar que las posiciones de los radicales en un resto molecular cualquiera utilizado en las definiciones pueden ser en cualquier posición de dicho resto siempre que sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, piperidinilo incluye piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo; pentilo incluye pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.

Cuando una variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Las formas en singular "un", "una" y "el/la", tal como se utilizan en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" se refiere a un compuesto o a más de un compuesto.

Las expresiones "compuestos de fórmula (I)", "los presentes compuestos" o "los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos" o expresiones similares, cuando se utilizan en la presente, se pretende que incluyan los compuestos de fórmula (I) y cualquiera de sus subgrupos, sus *N*-óxidos, sales, aminas cuaternarias, complejos metálicos, solvatos, hidratos y formas estereoquímicamente isoméricas. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificado en la presente, así como sus *N*-óxidos, sales, como también sus formas estereoisoméricas posibles. Otra realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los compuestos de fórmula (I) especificado en la presente, así como sus sales, como también sus formas estereoisoméricas posibles.

Los compuestos de fórmula (I) y cualquiera de sus subgrupos pueden tener varios centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se utiliza en la presente, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos enlazados con la misma secuencia de enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, las cuales los compuestos de fórmula (I) puedan poseer.

En lo que respecta a los casos en los que se utiliza (*R*) o (*S*) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral en un sustituyente, la designación se realiza teniendo en cuenta el compuesto entero y no el sustituyente aislado.

A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas unas con otras, queden contempladas por el alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios mencionados en la presente se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios con un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir, como mínimo un

90% de un isómero y como máximo un 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de un 100% (es decir, un 100% de un isómero y nada de los otros), más en particular compuestos o intermedios con un exceso estereoisomérico comprendido entre un 90% y un 100%, incluso más en particular con un exceso estereoisomérico comprendido entre un 94% y un 100% y aún más en particular con un exceso estereoisomérico comprendido entre un 97% y un 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diasterioméricamente puro" se deben interpretar de forma similar, pero con referencia al exceso enantiomérico y al exceso diasteriomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios de esta invención se pueden obtener aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos. Algunos ejemplos de estos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido camfosulfónico. Como alternativa, se pueden separar los enantiómeros mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Convenientemente, estos métodos emplearán materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física adecuados que se pueden emplear convenientemente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej., cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, aminas cuaternarias o complejos metálicos, y los intermedios empleados en su preparación, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó de forma experimental. Un experto en la técnica será capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos empleando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparezcan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas en el ámbito de la presente invención.

Se pretende que las sales de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con tal ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico y pamoico.

En sentido inverso, dichas formas salinas se pueden convertir por tratamiento con una base adecuada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de metales o aminas atóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas salinas de adición de bases adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio; las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares; sales con bases orgánicas, p. ej., las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina e hidrabamina; y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina y lisina.

La expresión "amina cuaternaria", tal como se utiliza anteriormente en la presente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante adecuado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden utilizar otros reactivos con grupos salientes buenos tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo,

metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión seleccionado se puede introducir utilizando resinas de intercambio iónico.

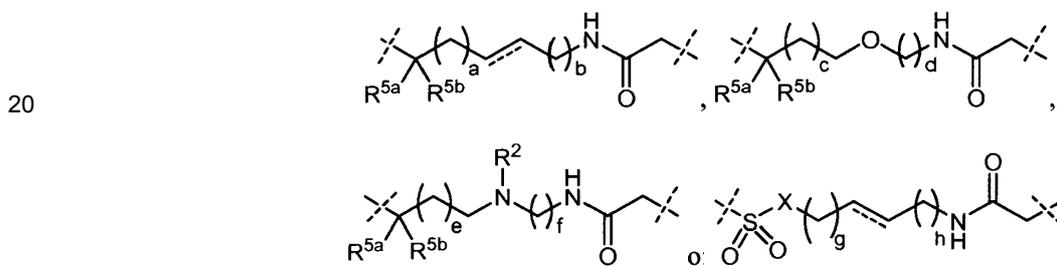
5 Se pretende que las formas de *N*-óxidos de los presentes compuestos comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para obtener el denominado *N*-óxido.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión, quelación y formación de complejos con metales y, por lo tanto, pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Se pretende que tales derivados metálicos de los compuestos de fórmula (I) queden incluidos en el alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos también pueden existir en su forma tautómera. Se pretende que tales formas, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula anterior, queden incluidas en el alcance de la presente invención.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) o de cualquiera de sus subgrupos, en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(a) R¹ es la cadena bivalente seleccionada entre el grupo compuesto por



25 donde el átomo de carbono que está sustituido con R^{5a} y R^{5b} se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

(b) cada uno de a, b, c, d, e, f, g y h es, independientemente, 0, 1, 2 o 3, siempre que el macrociclo, formado por la cadena bivalente R¹, el resto -C(=O)-NH- al que se une R¹ y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 17 átomos como constituyentes;

(c) cada línea discontinua paralela (representada por ---) representa un doble enlace opcional;

30 (d) R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(e) R³ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

(f) X se selecciona entre -CR^{5a}R^{5b} - o -NR^{5a}-;

(g) R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄;

(h) R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o fluoro;

35 (i) n es 1 o 2;

(j) R⁷ es fenilo o tiazolilo, donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, donde cada tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; donde los sustituyentes tanto de fenilo como de tiazolilo se seleccionan cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³;

40 -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; -SR¹⁰; -SO₂R¹¹; -SO₂NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y

-C(=O)NR^{9a}R^{9b}; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

5 (k) R⁸ es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; -SR¹⁰; -SO₂R¹¹; -SO₂NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

10 (l) R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o aril(alquilo C₁₋₆); o R^{9a} y R^{9b}, junto con el nitrógeno al que están enlazados, forman un monociclo de 5-8 miembros saturado, parcial o completamente insaturado, donde dicho monociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde el resto de miembros del monociclo son átomos de carbono; donde dicho monociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo u oxo;

15 (m) R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

(n) R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

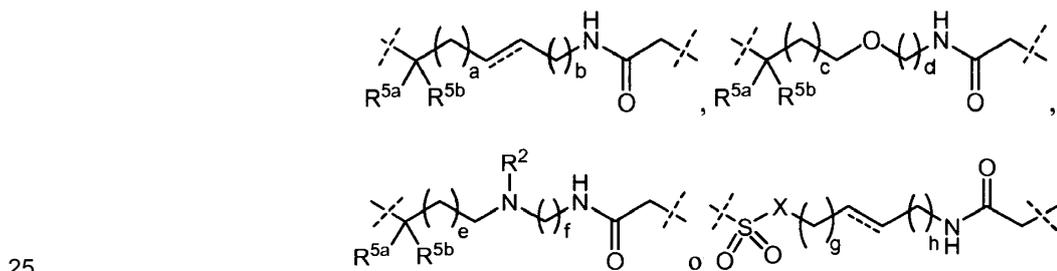
(o) R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

(p) R¹³ es alquilo C₁₋₆;

(q) Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

20 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) o de cualquiera de sus subgrupos, en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(a) R¹ es la cadena bivalente selecciona entre el grupo compuesto por



donde el átomo de carbono que está sustituido con R^{5a} y R^{5b} se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

30 (b) cada uno de a, b, c, d, e, f, g y h es, independientemente, 0, 1, 2 o 3, siempre que el macrociclo, formado por la cadena bivalente R¹, el resto -C(=O)-NH- al que se une R¹ y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 16 átomos como constituyentes;

(c) cada línea discontinua paralela (representada por -----) representa un doble enlace opcional;

(d) R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(e) R³ es ciclopentilo o ciclohexilo;

(f) X se selecciona entre $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ o $-\text{NR}^{5a}-$;

(g) R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-3} ; haloalquilo C_{1-3} ;

(h) R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o fluoro;

(i) n es 1 o 2;

5 (j) R^7 es fenilo o tiazolilo, donde dicho fenilo y tiazolilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C_{1-6} ; $-\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{SR}^{10}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno
 10 independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

15 (k) R^8 es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C_{1-6} ; $-\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; $-\text{NR}^{9a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; fenil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

(l) R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

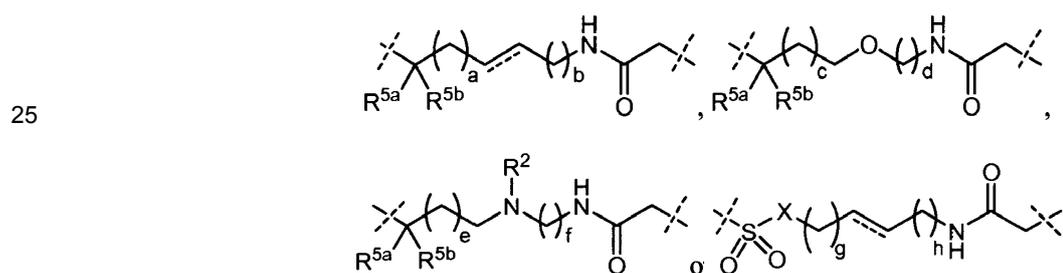
(m) R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 (n) R^{13} es alquilo C_{1-6} ;

(o) Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I), (II), (III), (IV) o de cualquiera de sus subgrupos, en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(a) R^1 es la cadena bivalente seleccionada entre el grupo compuesto por

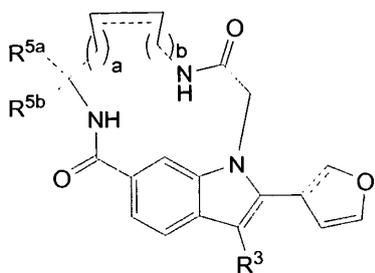


30 donde el átomo de carbono que está sustituido con R^{5a} y R^{5b} se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

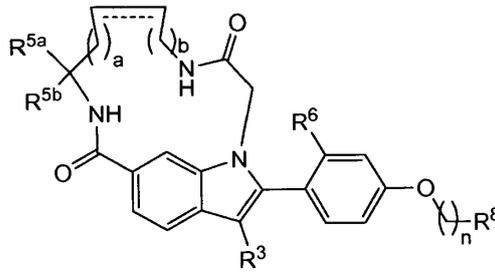
(b) cada uno de a, b, c, d, e, f, g y h es, independientemente, 0, 1, 2 o 3, siempre que el macrociclo, formado por la cadena bivalente R^1 , el resto $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ al que se une R^1 y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 16 átomos como constituyentes;

(c) cada línea discontinua paralela (representada por $-----$) representa un doble enlace opcional;

- (d) R² es hidrógeno;
- (e) R³ es ciclohexilo;
- (f) X se selecciona entre -CR^{5a}R^{5b} - o -NR^{5a}-;
- (g) R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₂; trifluorometilo;
- 5 (h) R⁶ es hidrógeno o fluoro;
- (i) n es 1;
- (j) R⁷ es fenilo o tiazolilo, donde dicho fenilo y tiazolilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; y Het opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆;
- 10 (k) R⁸ es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; nitro; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; fenilo opcionalmente sustituido con halo; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo o alquilsulfonilo C₁₋₆;
- 15 (l) R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- (m) R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- (n) R¹³ es alquilo C₁₋₆;
- (o) Het es pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo.
- 20 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) o de cualquiera de sus subgrupos, donde R^{9a} y R^{9b}, junto con el nitrógeno al cual están enlazados, forman un morfolin-4-ilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo.
- 25 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I), (II), (III), (IV) o de cualquiera de sus subgrupos, donde a es 0 o 1, b es 1 o 2, g es 0 o 1 y h es 1 o 2:
- Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I), (II), (III), (IV) o de cualquiera de sus subgrupos, donde a es 1, b es 2, g es 0 o 1 y h es 1 o 2:
- 30 Los subgrupos particulares de compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) son los representados por las siguientes fórmulas estructurales (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b) tales como, por ejemplo, (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb),

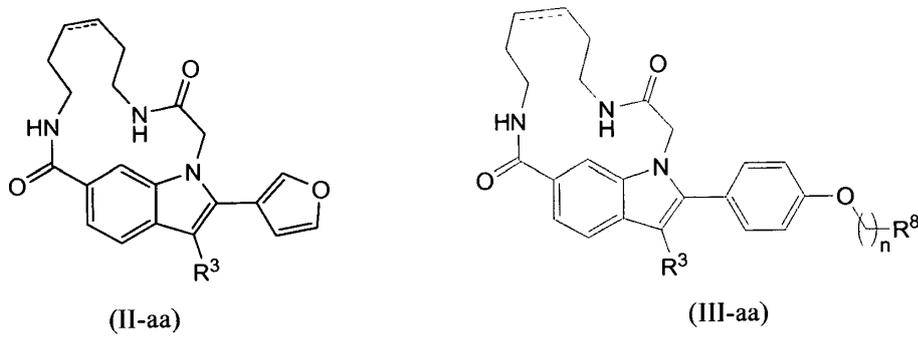
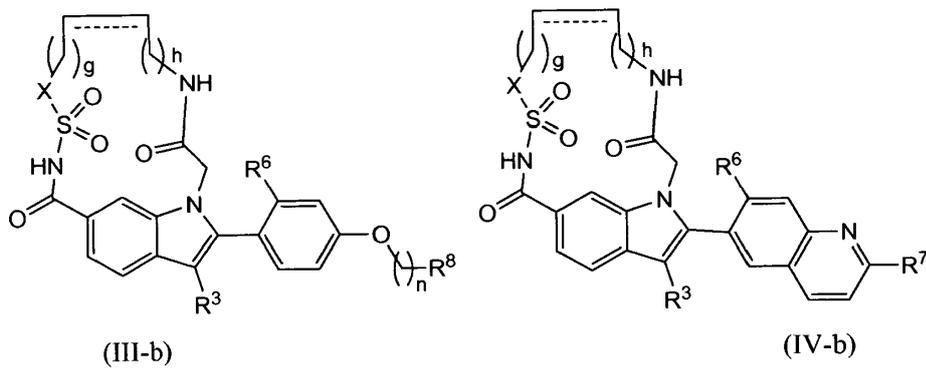
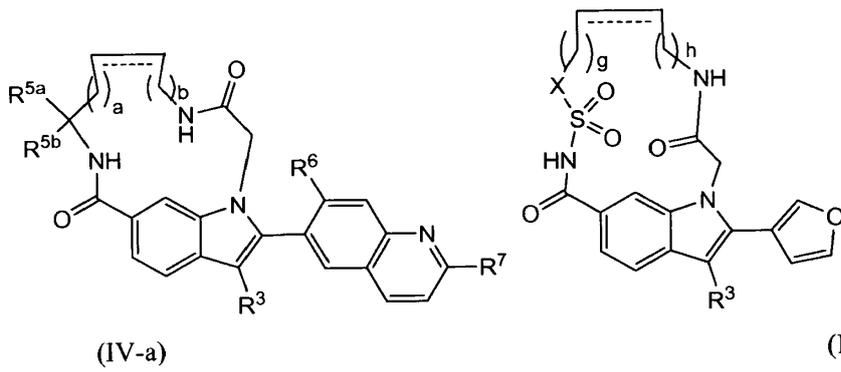


(II-a)

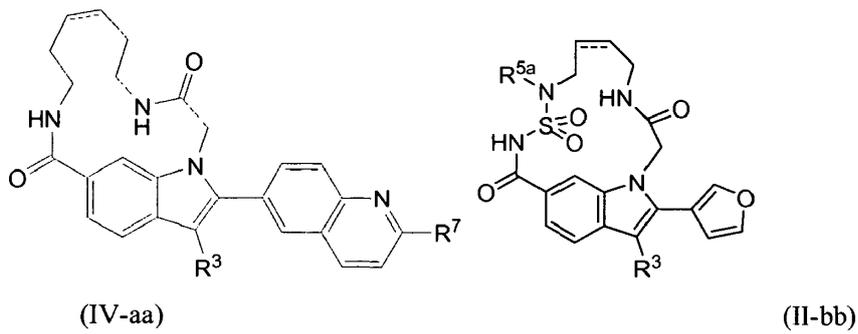


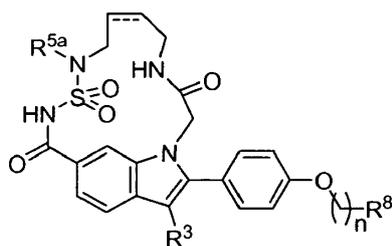
(III-a)

35

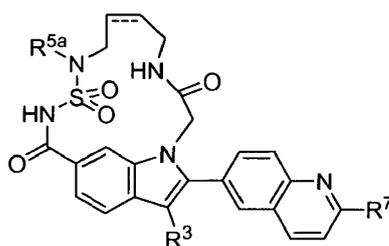


5

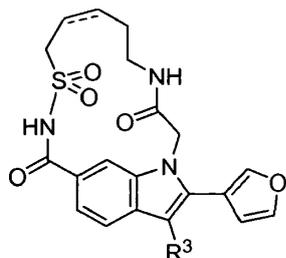




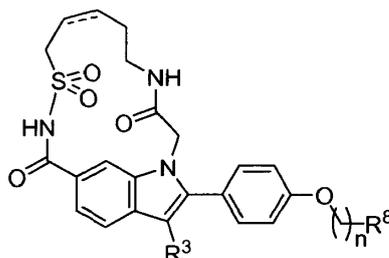
(III-bb)



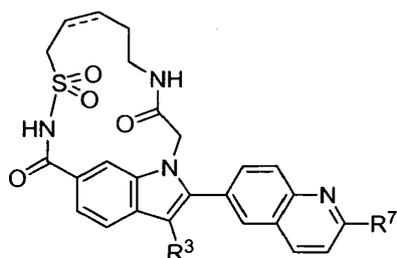
(IV-bb)



(II-bbb)



(III-bbb)

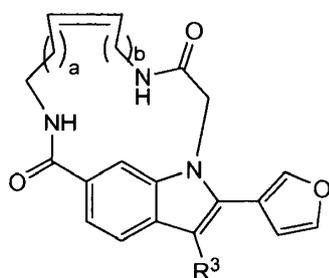


(IV-bbb)

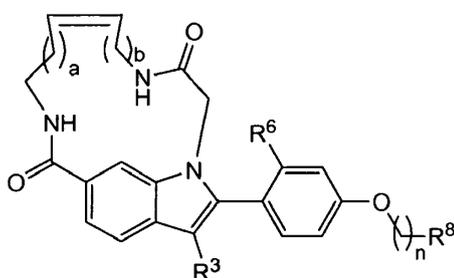
5 donde la línea discontinua paralela, a, b, g, h, R³, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, X, n y R⁸, cuando proceda, tienen el mismo significado definido anteriormente o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente.

10 La línea discontinua paralela puede representar un doble enlace. Cuando dicho doble enlace está presente en los compuestos de fórmula (I), o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), puede estar en configuración *cis* o *trans*.

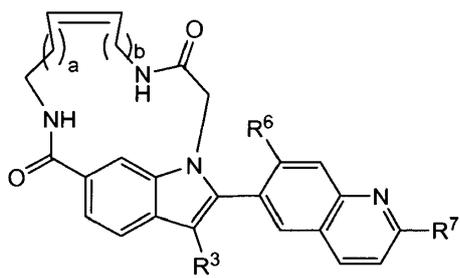
15 Preferentemente, dicho doble enlace está en una configuración *cis*, como se representa en las siguientes fórmulas (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b). Los ejemplos de compuestos de la invención tienen las fórmulas (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2).



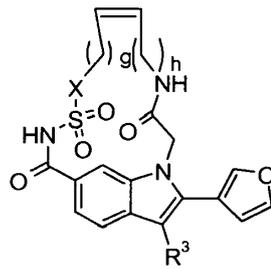
(II-1a)



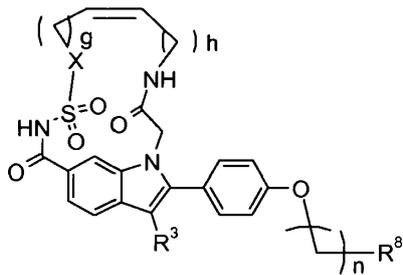
(III-1a)



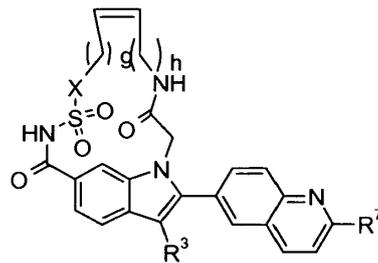
(IV-1a)



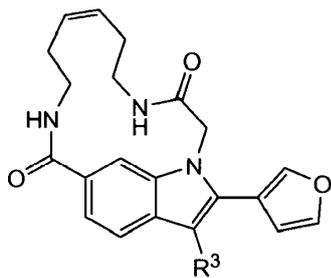
(II-1b)



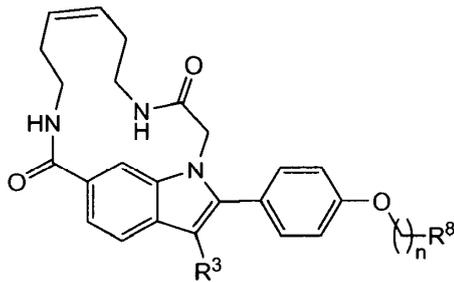
(III-1b)



(IV-1b)

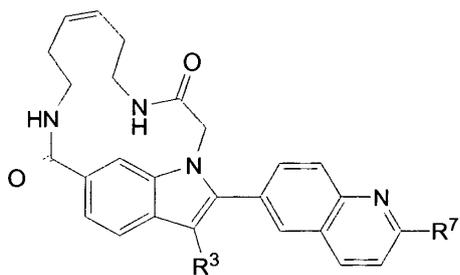


(II-1a1)

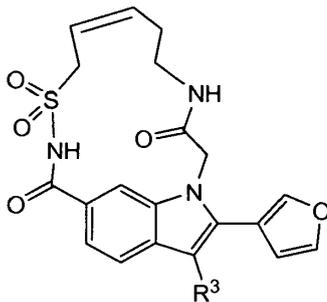


(III-1a1)

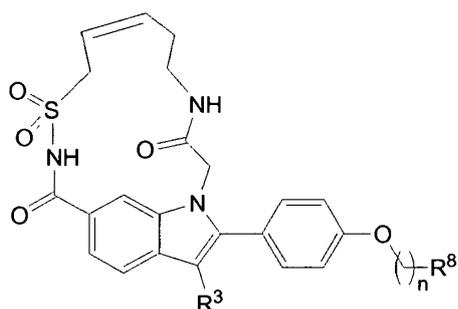
5



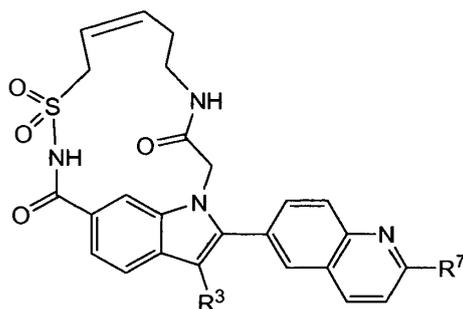
(IV-1a1)



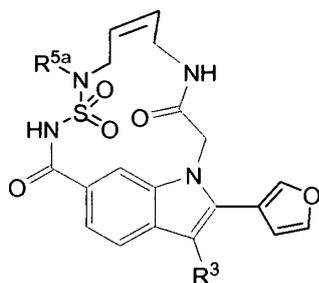
(II-1b1)



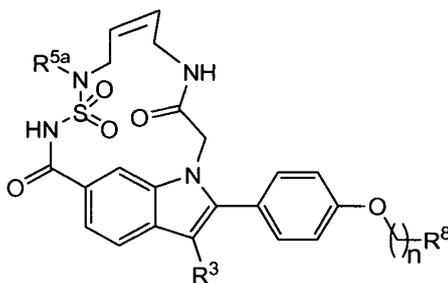
(III-1b1)



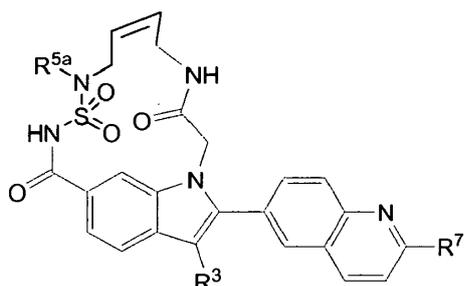
(IV-1b1)



(II-1b2)



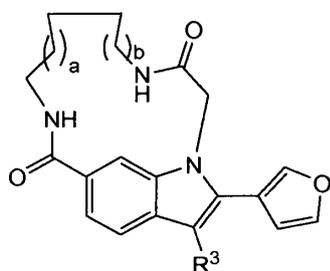
(III-1b2)



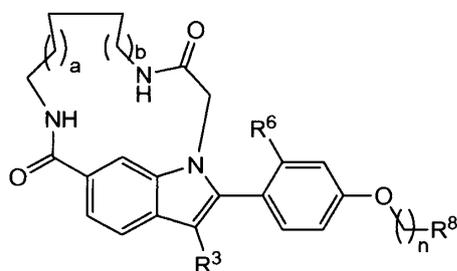
(IV-1b2)

5 donde a, b, g, h, R³, n, R⁶, R⁷, X y R⁸, cuando proceda, tienen el mismo significado definido anteriormente o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente.

10 Un enlace sencillo puede estar presente en vez del doble enlace en el macrociclo de los compuestos de fórmula (I), o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), como se representa en las fórmulas (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), tal como, por ejemplo, para compuestos de las siguientes fórmulas (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1).

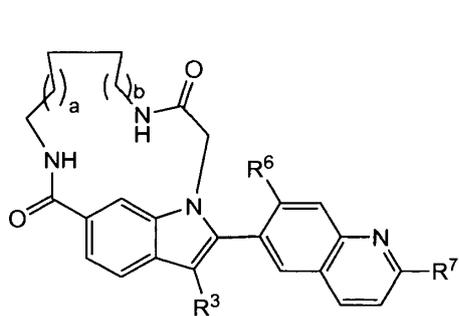


(II-2a)

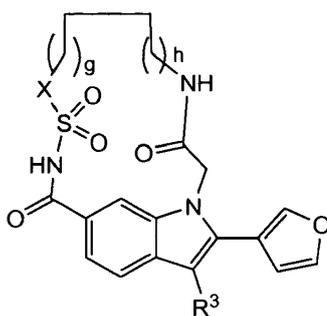


(III-2a)

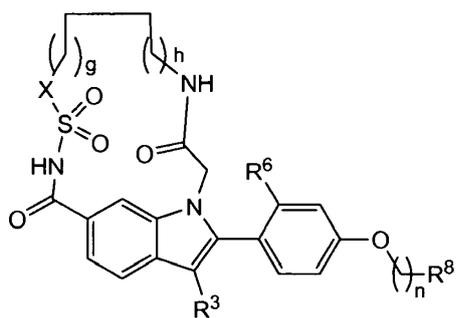
15



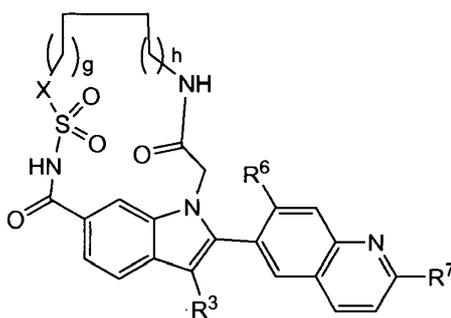
(IV-2a)



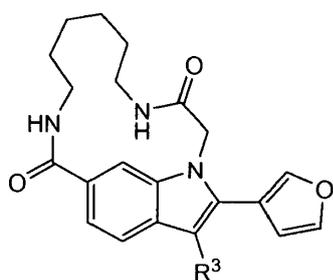
(II-2b)



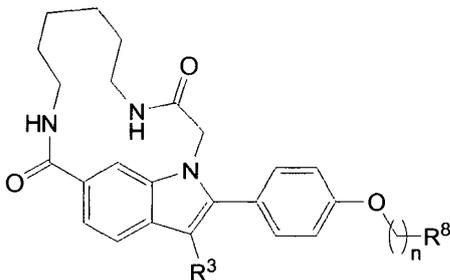
(III-2b)



(IV-2b)

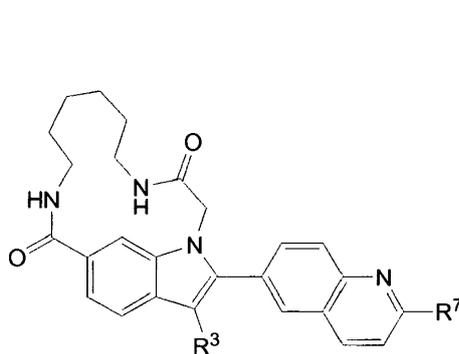


(II-2a1)

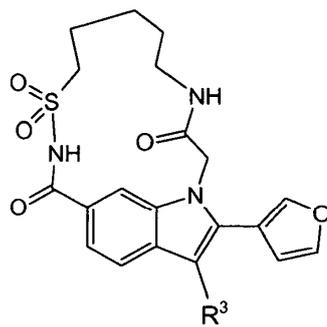


(III-2a1)

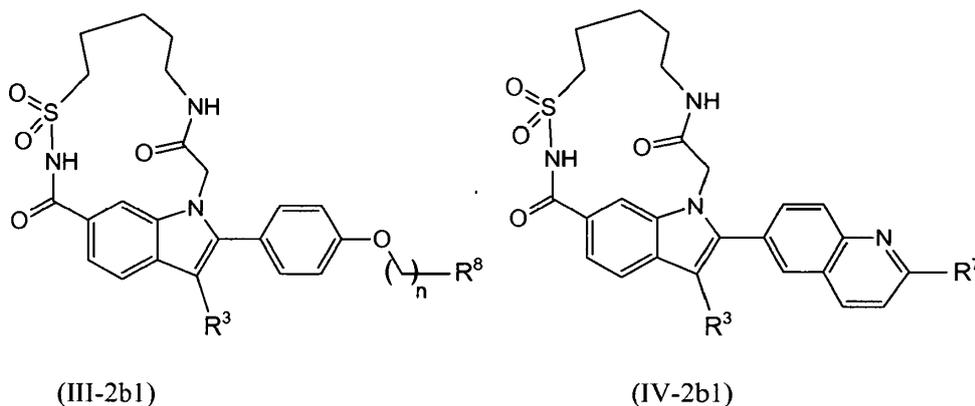
5



(IV-2a1)



(II-2b1)



donde a, b, g, h, R³, n, R⁶, R⁷, X y R⁸, cuando proceda, tienen el mismo significado definido anteriormente o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente.

5 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), o de cualquiera de sus subgrupos, donde cada uno de a, b, c, d, e, f, g y h es, independientemente, 0, 1, 2 o 3, siempre que el macrociclo formado por la cadena bivalente R¹, el resto -C(=O)-NH- y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol contenga de 14 a 16 átomos constituyentes.

15 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), o de cualquiera de sus subgrupos, donde R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

20 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), de cualquiera de sus subgrupos, donde R³ es ciclopentilo o ciclohexilo.

25 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), o de cualquiera de sus subgrupos, donde R⁷ es fenilo o tiazolilo, donde dicho fenilo y tiazolilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; -SR¹⁰; -SO₂R¹¹; -SO₂NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆; donde R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o aril(alquilo C₁₋₆); o R^{9a} y R^{9b}, junto con el nitrógeno al cual están enlazados, forman un monociclo de 5-8 miembros saturado, parcial o completamente insaturado, donde dicho monociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde el resto de los miembros del monociclo son átomos de carbono; donde dicho monociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo u oxo; R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹³ es alquilo C₁₋₆; y Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

45 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), o de cualquiera de sus subgrupos, donde R⁸ es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -

5 $C(=O)R^{13}$; $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$; $-NR^{9a}R^{9b}$; $-NR^{9a}C(=O)R^{13}$; $-NR^{9a}C(=O)-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$; $-SR^{10}$; $-SO_2R^{11}$; $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ; donde R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} o aril(alquilo C_{1-6}); o R^{9a} y R^{9b} , junto con el nitrógeno al que están enlazados, forman un monociclo de 5-8 miembros saturado, parcial o completamente insaturado, donde dicho monociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde el resto de miembros del monociclo son átomos de carbono; donde dicho monociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo u oxo; R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; R^{11} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R^{13} es alquilo C_{1-6} ; y Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

15 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos con una de las fórmulas estructurales (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), donde

20 R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo;

X se selecciona entre $-CR^{5a}R^{5b}$ - o $-NR^{5a}$;

25 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-2} ; haloalquilo C_{1-4} ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o fluoro;

n es 1 o 2;

30 R^7 es fenilo o tiazolilo, donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, donde cada tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; donde los sustituyentes tanto del fenilo como del tiazolilo se seleccionan cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C_{1-6} ; $-OR^{12}$; $-C(=O)OR^{12}$; $-C(=O)R^{13}$; $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$; $-NR^{9a}R^{9b}$; $-NR^{9a}C(=O)R^{13}$; $-NR^{9a}C(=O)-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$; $-SR^{10}$; $-SO_2R^{11}$; $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

40 R^8 es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C_{1-6} ; $-OR^{12}$; $-C(=O)OR^{12}$; $-C(=O)R^{13}$; $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$; $-NR^{9a}R^{9b}$; $-NR^{9a}C(=O)R^{13}$; $-NR^{9a}C(=O)-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$; $-SR^{10}$; $-SO_2R^{11}$; $-SO_2NR^{9a}R^{9b}$; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

45 R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} o aril(alquilo C_{1-6}); o R^{9a} y R^{9b} , junto con el nitrógeno al que están enlazados, forman un monociclo de 5-8 miembros saturado, parcial o completamente insaturado, donde dicho monociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde el resto de los miembros del monociclo son átomos de carbono; donde dicho monociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo u oxo;

R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

55 R^{11} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{13} es alquilo C_{1-6} ;

60 Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona compuestos con una de las fórmulas estructurales (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb),

(II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), donde

5 R³ es ciclopentilo o ciclohexilo;

X se selecciona entre -CR^{5a}R^{5b} - o -NR^{5a}-;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; metilo, etilo; trifluorometilo;

10

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fluoro;

n es 1 o 2;

15 R⁷ es fenilo o tiazolilo, donde dicho fenilo y tiazolilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; -SR¹⁰; -SO₂R¹¹; -SO₂NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

20

25 R⁸ es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

25

30 R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹³ es alquilo C₁₋₆;

35

Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

40 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona compuestos con una de las fórmulas estructurales (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), donde

40

R³ es ciclohexilo;

45

X se selecciona entre -CR^{5a}R^{5b} - o -NR^{5a}-;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; metilo, etilo; o trifluorometilo;

50

R⁶ es hidrógeno o fluoro;

n es 1;

55 R⁷ es fenilo o tiazolilo, donde dicho fenilo y tiazolilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; y Het opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆;

55

60 R⁸ es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; nitro; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; fenilo opcionalmente sustituido con halo; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo o alquilsulfonilo C₁₋₆;

60

R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R¹³ es alquilo C₁₋₆;

Het es pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

10 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona compuestos con una de las fórmulas estructurales (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2), (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1), donde

15 X se selecciona entre -CR^{5a}R^{5b} - o -NR^{5a}-;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; metilo o trifluorometilo;

n es 1;

20 R⁶ se selecciona entre hidrógeno o fluoro;

R⁷ es fenilo o tiazolilo, donde dicho fenilo y tiazolilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, preferentemente dos, seleccionados cada uno independientemente entre halo; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

25 R⁸ es hidrógeno o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, preferentemente dos, seleccionados cada uno independientemente entre halo; nitro; alquilo C₁₋₃; -OR¹²; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9c}C(=O)R¹³; fenilo opcionalmente sustituido con halo; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo y alquilsulfonilo C₁₋₃;

R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

35 R¹³ es alquilo C₁₋₃;

Het es pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

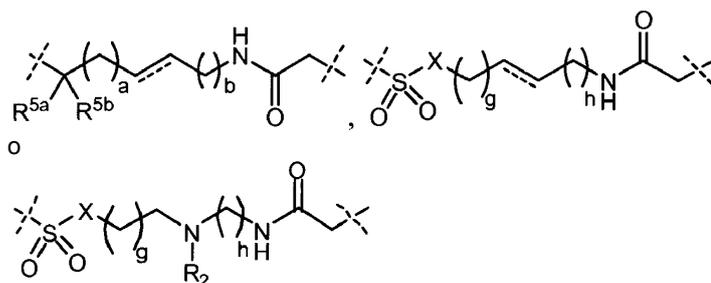
40 Se debe sobreentender que se pretende que los subgrupos de compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (II-a), (III-a), (IV-a), (II-b), (III-b), (IV-b), (II-aa), (III-aa), (IV-aa), (II-bb), (III-bb), (IV-bb), (II-bbb), (III-bbb), (IV-bbb), (II-1a), (III-1a), (IV-1a), (II-1b), (III-1b), (IV-1b), (II-1a1), (III-1a1), (IV-1a1), (II-1b1), (III-1b1), (IV-1b1), (II-1b2), (III-1b2), (IV-1b2) (II-2a), (III-2a), (IV-2a), (II-2b), (III-2b), (IV-2b), (II-2a1), (III-2a1), (IV-2a1), (II-2b1), (III-2b1) o (IV-2b1) definidos anteriormente así como también cualquier otro subgrupo definido en la presente también comprendan cualesquiera

45 N-óxidos, sales, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.

Otra realización adicional se refiere a los compuestos de fórmula (V) en los que se aplica una o más de las

50 siguientes restricciones:

(a) R¹ es una cadena bivalente de fórmula



55

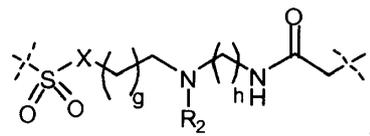
donde los puntos de unión son como los definidos anteriormente;

(b) R³ es ciclohexilo;

(c) R⁶ es hidrógeno;

(d) R^{6a} es halo o hidrógeno.

Una realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos donde R¹ es una cadena bivalente de fórmula



y en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(a) X es NH o CH₂;

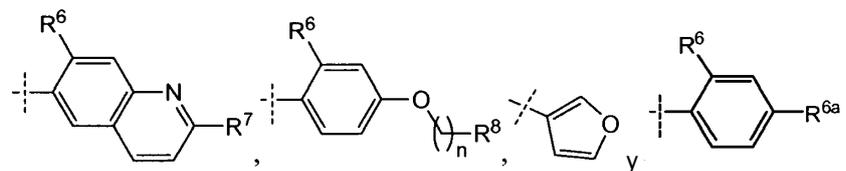
(b) g es 1;

(c) h es 2;

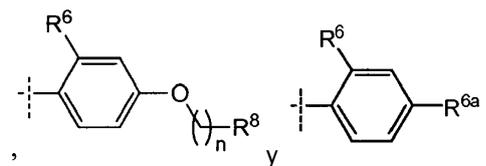
(d) R² es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo;

(e) R³ es ciclohexilo;

(f) R⁴ es un grupo seleccionado entre



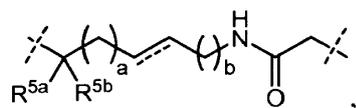
preferentemente un grupo seleccionado entre



Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos donde R⁴ es fenilo, *p*-metoxifenilo o *p*-halofenilo.

Preparación de los compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y estereoisómeros, donde R¹ es la cadena bivalente

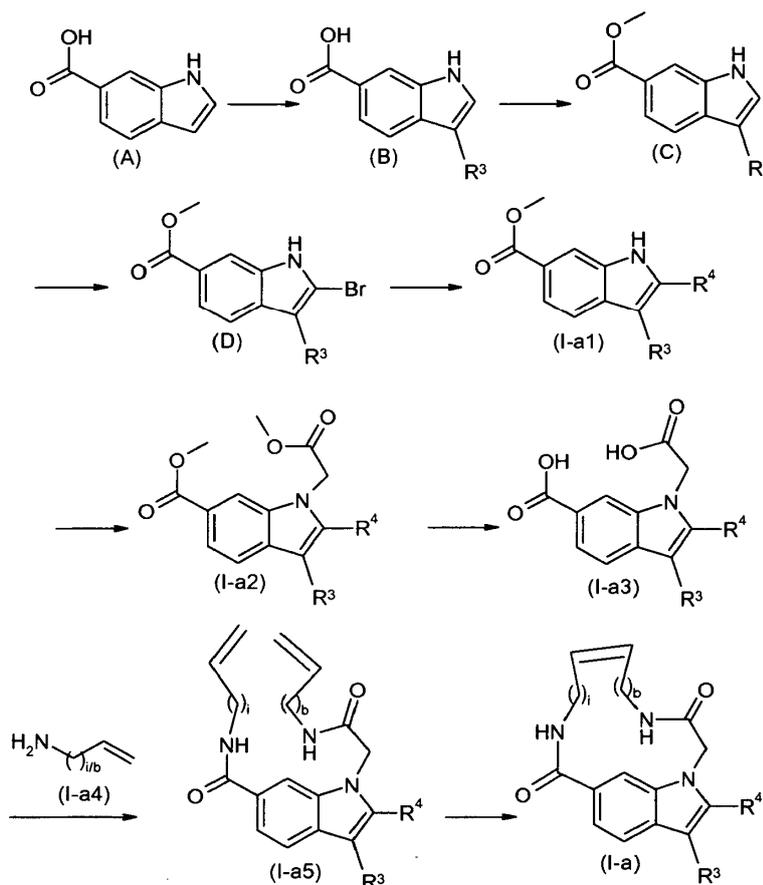


donde el átomo de carbono sustituido con R^{5a} y R^{5b} se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

5 cada uno de a y b es, independientemente, 0, 1, 2 o 3, siempre que el macrociclo formado por la cadena bivalente R^1 , el resto $-C(=O)-NH-$ al que se une R^1 y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 17 átomos como constituyentes; y

la línea discontinua paralela (representada por -----) representa un enlace doble opcional;

se pueden preparar de acuerdo con el Esquema I, como se describe a continuación, donde i es un número entero igual a a + 1, y b, R^3 y R^4 tienen el mismo significado definido anteriormente.



Esquema I

15 El compuesto de fórmula (B), es decir, un indol sustituido en posición 3, se puede obtener por condensación de una cicloalcanona C_{4-7} con el indol de fórmula (A) seguida de una reducción. La cicloalcanona C_{4-7} es el precursor del sustituyente R^3 : cicloalquilo C_{4-7} , como el definido para los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos.

20 La condensación de la cicloalcanona C_{4-7} con el indol de fórmula (A) se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, en presencia de una base tal como metanolato de sodio o *tert*-butóxido de potasio. La cicloalcanona C_{4-7} , una vez introducida en el compuesto de fórmula (B), se une al indol como un cicloalqueno C_{4-7} . Tanto la cicloalcanona C_{4-7} como el compuesto de fórmula (A) se pueden adquirir de proveedores comerciales. La reducción del doble enlace en el resto cicloalqueno C_{4-7} se puede conseguir utilizando un catalizador adecuado ($Pd(OH)_2/C$) en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, THF o una mezcla de estos, y aplicando una presión comprendida entre presión atmosférica y 80 psi.

25 La esterificación del ácido en el compuesto de fórmula (B) mediante procedimientos estándares genera un compuesto de fórmula (C). Un experto en la técnica estará familiarizado con los procedimientos estándares para la esterificación de un ácido y estos incluyen, entre otros, la adición de cloruro de tionilo en una solución del ácido en metanol o la adición de metanol en presencia de un ácido, tal como el ácido sulfúrico.

El compuesto de fórmula (D) se puede obtener bromando el indol de fórmula (C) con un agente de bromación, tal como bromo o tribromuro de piridina, en un disolvente adecuado tal como THF, cloroformo, diclorometano o tetracloruro de carbono.

El compuesto de fórmula (I-a1) se puede obtener mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el 2-bromoindol de fórmula (D) y un derivado de tipo ácido borónico (incluidos los derivados de tipo éster) sustituido con el grupo R⁴ en presencia de un derivado de paladio a una temperatura comprendida entre 20 °C y 100 °C, en un disolvente adecuado tal como etanol, agua, acetonitrilo, tolueno o una mezcla de estos.

El compuesto de fórmula (I-a2) se puede obtener alquilando en la posición 1 del indol de fórmula (I-a1) utilizando un derivado de tipo haloacetato en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, en presencia de un disolvente adecuado tal como DMF, THF, acetonitrilo y similares.

El compuesto de fórmula (I-a3) se puede obtener llevando a cabo una hidrólisis del compuesto de fórmula (I-a2) en medio ácido o mediante saponificación utilizando un hidróxido, por ejemplo, LiOH o NaOH, en disolventes polares tales como agua, un alcohol, tal como metanol o etanol, THF o una mezcla de estos.

El compuesto de fórmula (I-a5) se puede preparar mediante una reacción de formación de amida a partir del intermedio (I-a3) que se hace reaccionar con una alquenilamina (I-a4) como se muestra en el Esquema I.

La formación de enlaces amídicos se puede llevar a cabo utilizando procedimientos estándares como los empleados para el acoplamiento de aminoácidos en la síntesis de péptidos. Esta última implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un reactivo con un grupo amino del otro reactivo para formar un enlace amídico conector.

La formación de enlaces amídicos se puede llevar a cabo haciendo reaccionar los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o convirtiendo la funcionalidad carboxilo en una forma activa, tal como un éster activo, anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de acilo. Las descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos empleados en ellas se pueden encontrar en libros de texto generales sobre la química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2.^a ed. rev., Springer-Verlag, Berlín, Alemania (1993).

Los ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlaces amídicos incluyen el método de la azida, el método del anhídrido mixto de ácido carbónico-carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbodiimida hidrosoluble tal como *N*-etil-*N*-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida), el método del éster activo (p. ej., *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, *N*-hidroxisuccinimido y ésteres similares), el método del reactivo K de Woodward, el método del 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N*-carbonildiimidazol), los reactivos del fósforo o métodos de reducción-oxidación. Algunos de estos métodos se pueden mejorar añadiendo catalizadores adecuados, p. ej., en el método de la carbodiimida añadiendo 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP. Otros agentes de acoplamiento son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-*tris*-(dimetilamino)fosfonio, ya sea solo o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo en solución (fase líquida) o en fase sólida.

Una formación de enlaces amídicos preferida se lleva a cabo empleando *N*-etiloxycarbonil-2-etiloxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) o *N*-isobutiloxycarbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ). A diferencia del procedimiento del anhídrido clásico, EEDQ e IIDQ no requieren base ni tampoco temperaturas de reacción bajas. Normalmente, el procedimiento implica hacer reaccionar cantidades equimoleculares de los componentes carboxilo y amina en un disolvente orgánico (se pueden utilizar una gran variedad de disolventes). A continuación, se añade EEDQ o IIDQ en exceso y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente.

Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo preferentemente en un disolvente inerte tal como hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, cloroformo, disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tales como tetrahidrofurano (THF).

En muchos casos las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, p. ej., trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 0 °C y 50 °C, y el tiempo de reacción puede estar comprendido entre 15 min y 24 h.

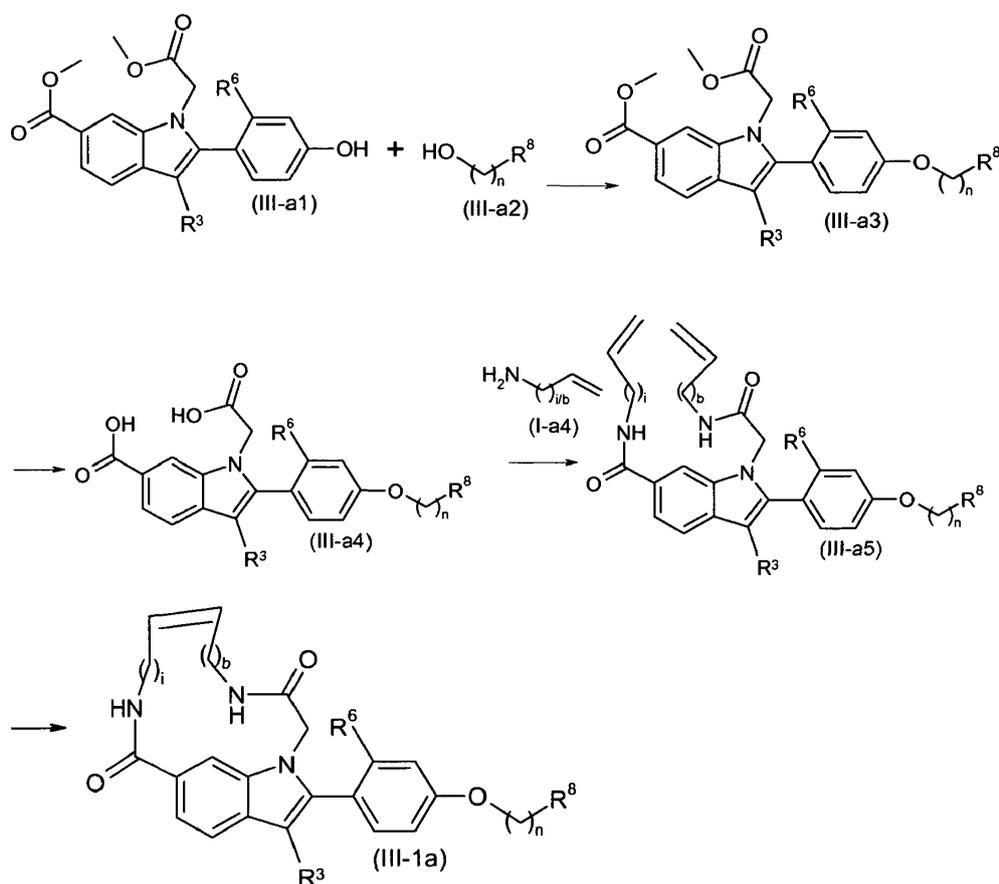
La formación del macrociclo, es decir, el compuesto de fórmula (I-a), se puede llevar a cabo mediante una reacción de metátesis olefínica en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como, p. ej., el catalizador basado en Ru descrito por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; y Huang et al., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; por ejemplo, un catalizador de Hoveyda-Grubbs. Se pueden utilizar

catalizadores de rutenio estables al aire tales como cloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1*H*-inden-1-ilidenorutenio (Neolyst M1[®]) o dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-[(feniltio)metileno]rutenio (IV). Otros catalizadores que se pueden utilizar son los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir, bencilideno-*bis*(triciclohexilfosfina)diclororutenio y (1,3-*bis*-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. Son particularmente interesantes los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, que son dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio (II) y 1,3-*bis*-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)rutenio, respectivamente. También se pueden utilizar otros catalizadores que contengan otros metales de transición, tales como Mo, para esta reacción.

Las reacciones de metátesis se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éteres, p. ej., THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, CHCl₃, 1,2-dicloroetano e hidrocarburos similares, p. ej., tolueno. Estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas elevadas en atmósfera de nitrógeno.

Como alternativa, se puede obtener un compuesto de fórmula (I-a) acoplado el diácido (I-a3) con una diamina utilizando condiciones diluidas.

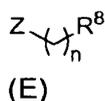
En una realización, los compuestos de fórmula (III-1a) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema II, como se describe a continuación, donde *i* es un número entero igual a *a* + 1, y *b*, *n*, R³, R⁶ y R⁸ tienen el mismo significado definido anteriormente.



Esquema II

En el Esquema II, el compuesto de fórmula (III-a1) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (III-a2) mediante una reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, *Synthesis*, enero, 1-28; Rano *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 27, 4705-4706) para obtener el compuesto de fórmula (III-a3). Esta reacción comprende el tratamiento del intermedio (III-a1) con el intermedio (III-a2), en presencia de trifetilfosfina o tris(*tert*-butil)fosfina y un agente activante tal como un azodicarboxilato de dialquilo, p. ej., azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares. Los disolventes adecuados para esta reacción son dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofuran (THF), y la temperatura de la reacción puede variar entre -20 °C y +50 °C.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (III-a3) se puede generar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III-a1) con el haloderivado de fórmula (III-a2), es decir, un compuesto de (E) como el representado a continuación en el que Z es halo, mediante una alquilación con una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico o *tert*-butóxido de potasio, en presencia de un disolvente adecuado tal como DMF, THF o acetonitrilo.



El compuesto de fórmula (III-a4) se puede obtener llevando a cabo una hidrólisis del compuesto de fórmula (III-a3) en medio ácido o mediante saponificación utilizando un hidróxido, por ejemplo, LiOH o NaOH, en disolventes polares tales como agua, un alcohol tal como metanol o etanol, THF o una mezcla de estos.

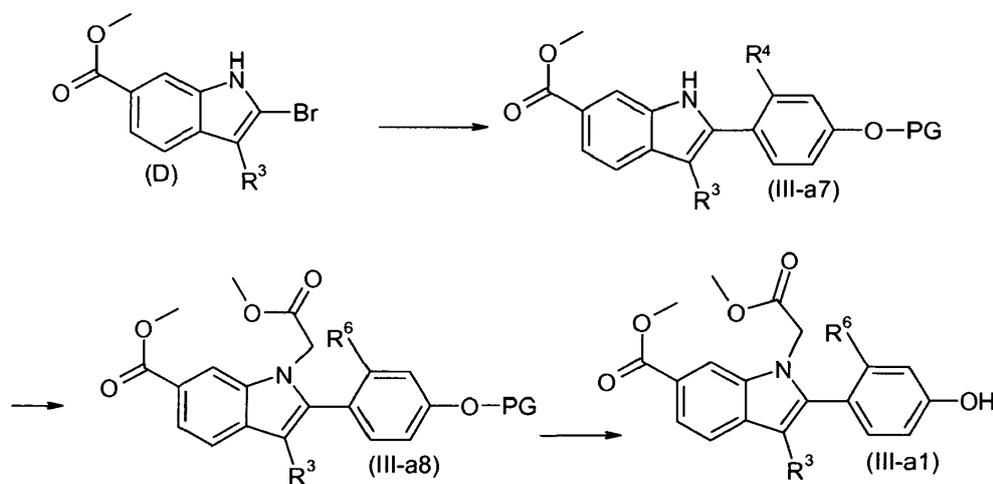
El compuesto de fórmula (III-a5) se puede preparar mediante una reacción de formación de amida partiendo del intermedio (III-a4) el cual se hace reaccionar con una alquenilamina (I-a4) como se muestra en el Esquema II.

La formación de enlaces amídicos se puede llevar a cabo utilizando procedimientos estándares como los empleados para el acoplamiento de aminoácidos en la síntesis de péptidos descrita anteriormente para el Esquema I.

La formación del macrociclo, es decir, el compuesto de fórmula (III-1a), se puede llevar a cabo mediante una reacción de metátesis olefínica en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como, p. ej., el catalizador basado en Ru descrito anteriormente para la formación del macrociclo de fórmula (I-a).

Como alternativa, el compuesto de fórmula (III-1a) se puede obtener acoplando el diácido (III-a4) con una diamina utilizando condiciones diluidas.

El compuesto de fórmula (III-a1) se puede generar de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema III, donde R³ y R⁶ tienen el mismo significado definido anteriormente, y PG es un grupo protector adecuado.



Esquema III

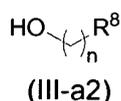
El compuesto de fórmula (III-a7) se puede obtener mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el 2-bromoindol de fórmula (D) y un derivado de tipo ácido borónico (incluidos los derivados de tipo éster) que contiene el fenilo sustituido con R⁶, en presencia de un derivado de paladio a una temperatura comprendida entre 20 °C y 100 °C, en un disolvente adecuado tal como etanol, agua, acetonitrilo, tolueno o una mezcla de estos. El fenilo sustituido con R⁶ está opcionalmente protegido, como se muestra en el Esquema III, en el que PG es un grupo protector de hidroxilo. Los grupos hidroxilo pueden estar protegidos como bencilo o éteres bencílicos sustituidos, p. ej., éter 4-metoxibencílico, benzoílo o ésteres benzoílicos sustituidos, p. ej., éster 4-nitrobenzoílico, o con grupos trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo). Otros grupos protectores adecuados que se pueden utilizar se enumeran, por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1999) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1987).

El compuesto de fórmula (III-a8) se puede obtener mediante alquilación en la posición 1 del indol de fórmula (III-a7) utilizando un derivado de tipo haloacetato en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato de potasio,

carbonato de cesio y similares, en presencia de un disolvente adecuado tal como DMF, THF, acetonitrilo y similares.

El compuesto de fórmula (III-a1) se puede obtener desenmascarando o desprotegiendo el hidroxilo en el compuesto de fórmula (III-a8), utilizando hidrogenación en presencia de un catalizador tal como Pd/C en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, THF o una mezcla de estos y similares, y aplicando una presión comprendida entre la presión atmosférica y 80 psi. También se pueden emplear otros métodos de desenmascaramiento o desprotección conocidos en la técnica.

En una realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula (III-a2)



n es 1;

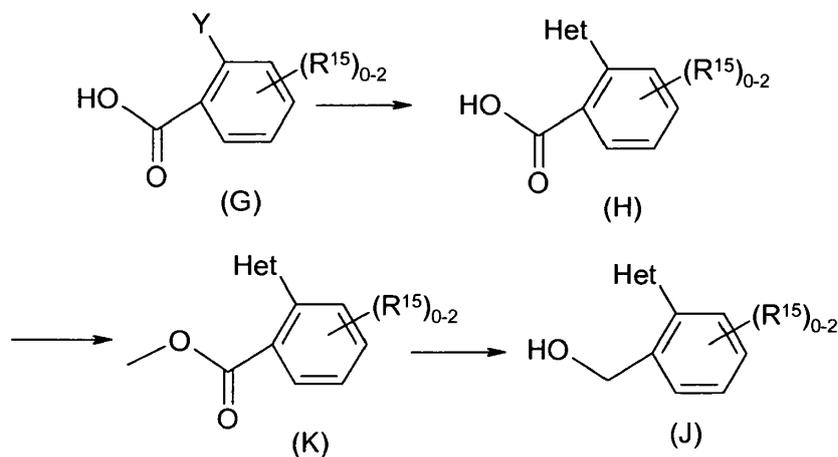
R⁸ es fenilo sustituido con un Het que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆; y dicho fenilo está a su vez opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R¹⁵;

R¹⁵ es halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(-O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; -SR¹⁰; -SO₂R¹¹; -SO₂NR^{9a}R^{9b}; o fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo,

y R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ tienen el mismo significado definido anteriormente.

Los ejemplos del compuesto de fórmula (III-a2), tal como el compuesto de fórmula (J), se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento representado a continuación en el Esquema IV, donde R¹⁵ tiene el mismo significado definido anteriormente, Y es un halo y Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, donde Het está opcionalmente sustituido con oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆.



Esquema IV

La introducción de un grupo Het opcionalmente sustituido en el compuesto de fórmula (G) para obtener el derivado de ácido benzoico (H) se puede llevar a cabo mediante una sustitución nucleófila aromática del derivado de ácido 2-halobenzoico (G) con una amina nucleófila, opcionalmente en presencia de una base, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o acetonitrilo. Obviamente, la amina nucleófila se refiere al grupo Het opcionalmente sustituido.

El compuesto de fórmula (G) se puede adquirir de proveedores comerciales. Y representa un sustituyente halo en el compuesto de fórmula (G).

El compuesto Het, que puede ser un pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, y que está opcionalmente sustituido con oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, también se puede adquirir de proveedores comerciales.

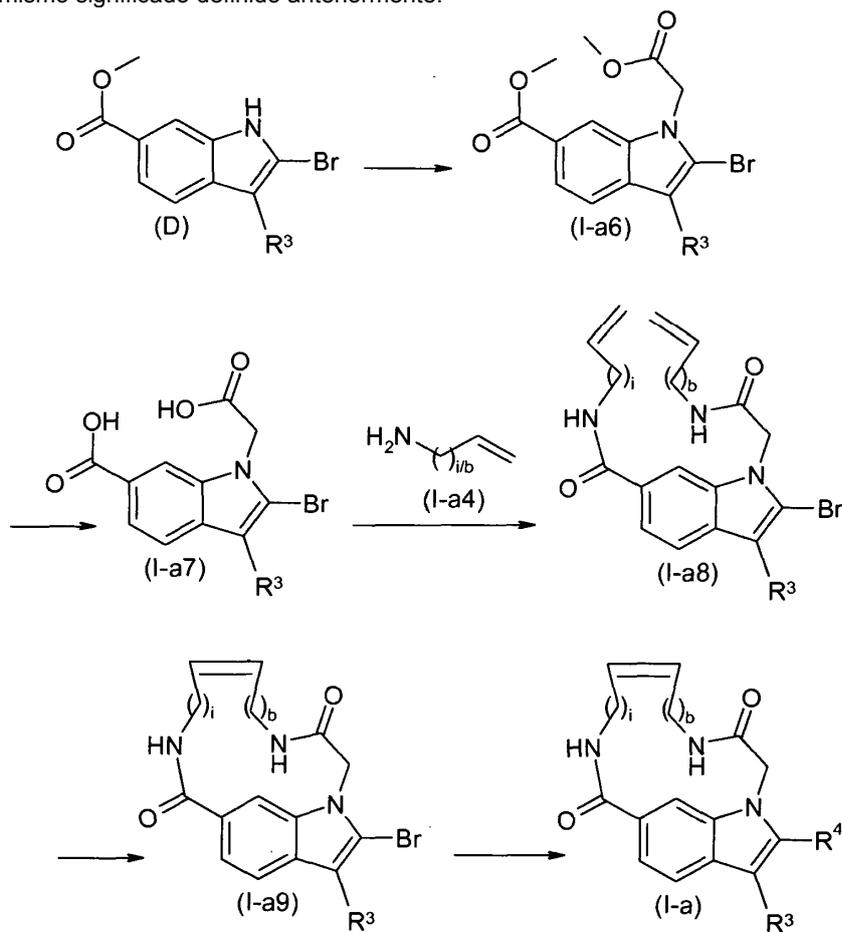
A continuación, el ácido del compuesto de fórmula (H) se esterifica para producir el compuesto de fórmula (K). La esterificación se puede realizar de acuerdo con varios métodos con los que estará familiarizado un experto en la técnica incluidos, entre otros, el uso de yoduro de metilo en presencia de una base en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o acetonitrilo.

A continuación, el compuesto de fórmula (J), que es una realización particular del compuesto de fórmula (III-a2), se puede obtener por reducción del éster de fórmula (K) utilizando un hidruro, tal como LiAlH_4 , en un disolvente adecuado tal como THF.

Como alternativa, un compuesto (G) se puede esterificar antes para producir, por ejemplo, un derivado de tipo éster metílico, antes de introducir el grupo Het. Además, antes de transformar (K) en (J), cuando R^{15} es nitro, se puede realizar una hidrogenación catalítica para obtener un compuesto de fórmula (K) donde R^{15} es amino. Este grupo amino se puede transformar a su vez en un grupo de fórmula $\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$.

Los compuestos de fórmula (I), donde el macrociclo no contiene ningún doble enlace, es decir, tal como, por ejemplo, los compuestos de fórmula (II-2a), (III-2a), (IV-2a), se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-a) mediante una reducción del doble enlace. Esta reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal noble tal como, por ejemplo, Pt, Pd, Rh, Ru o níquel Raney. El Rh sobre alúmina es de interés. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo preferentemente en un disolvente tal como, p. ej., un alcohol tal como metanol, etanol o un éter tal como THF, o mezclas de estos. También se puede añadir agua a estos disolventes o mezclas de disolventes.

Los métodos alternativos para la preparación de los compuestos de la presente invención engloban el procedimiento representado a continuación en el Esquema V, donde i es un número entero igual a $a + 1$, y R^3 , b y R^4 tienen el mismo significado definido anteriormente.



Esquema V

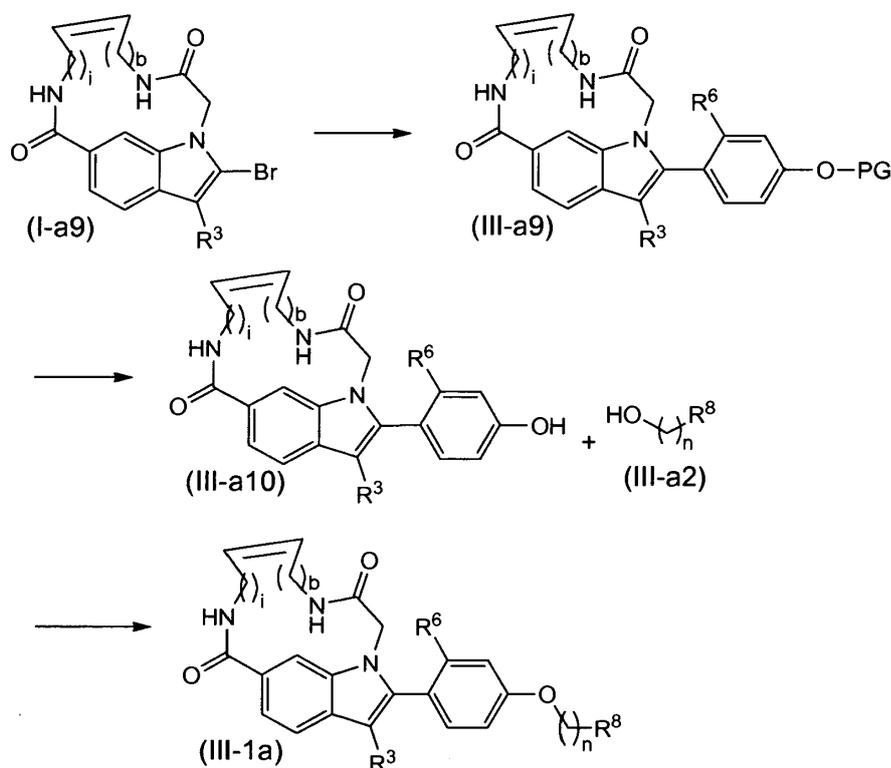
El compuesto de fórmula (I-a6) se puede obtener a partir del intermedio (D) mediante el procedimiento de alquilación descrito para el compuesto de fórmula (I-a2) anteriormente.

A continuación, el compuesto de fórmula (I-a6) se somete a hidrólisis en medio ácido o a una saponificación como la descrita para el compuesto de fórmula (I-a2) para generar el compuesto de fórmula (I-a7).

5 El compuesto de fórmula (I-a8) se puede preparar a partir de una reacción de formación de amida haciendo reaccionar el intermedio (I-a7) con una alquenilamina (I-a4), como se describe para el compuesto de fórmula (I-a5).

A continuación se lleva a cabo el cierre del anillo mediante una reacción de metátesis olefínica para producir el compuesto de fórmula (I-a9), que posteriormente se hace reaccionar con un derivado de tipo ácido borónico (incluidos los derivados de tipo éster) que contiene el grupo R⁴, siguiendo los procedimientos descritos para el compuesto de fórmula (I-a1) anteriormente. De este modo se obtiene el compuesto de fórmula (I-a).

En una realización, los compuestos de fórmula (III-1a) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema VI, representado a continuación, donde i es un número entero igual a a + 1, y R³, b, n, R⁶, PG y R⁸ tienen el mismo significado definido anteriormente.

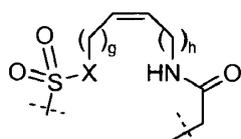


Esquema VI

20 El compuesto de fórmula (I-a9) se hace reaccionar con un derivado de tipo ácido borónico (incluidos los derivados de tipo éster) que contiene un fenilo sustituido con R⁶, siguiendo los procedimientos descritos para el compuesto de fórmula (III-a7) anteriormente. De este modo se obtiene el compuesto de fórmula (III-a9).

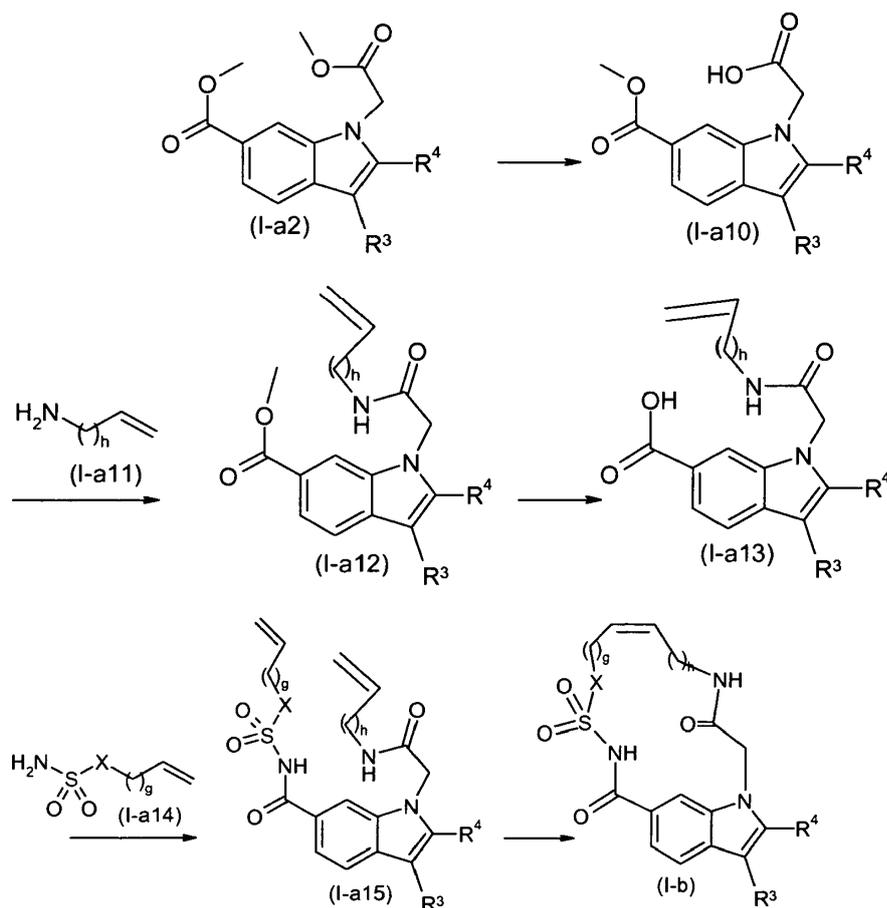
25 El desenmascaramiento o la desprotección del hidroxilo en el compuesto de fórmula (III-a9) da como resultado el compuesto de fórmula (III-a10), que a continuación se acopla con el intermedio (III-a2) o (E) mediante una reacción de Mitsunobu o una reacción de alquilación, respectivamente, como las descritas anteriormente. De este modo se obtiene el compuesto de fórmula (III-1a).

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y estereoisómeros, donde R¹ es la cadena bivalente

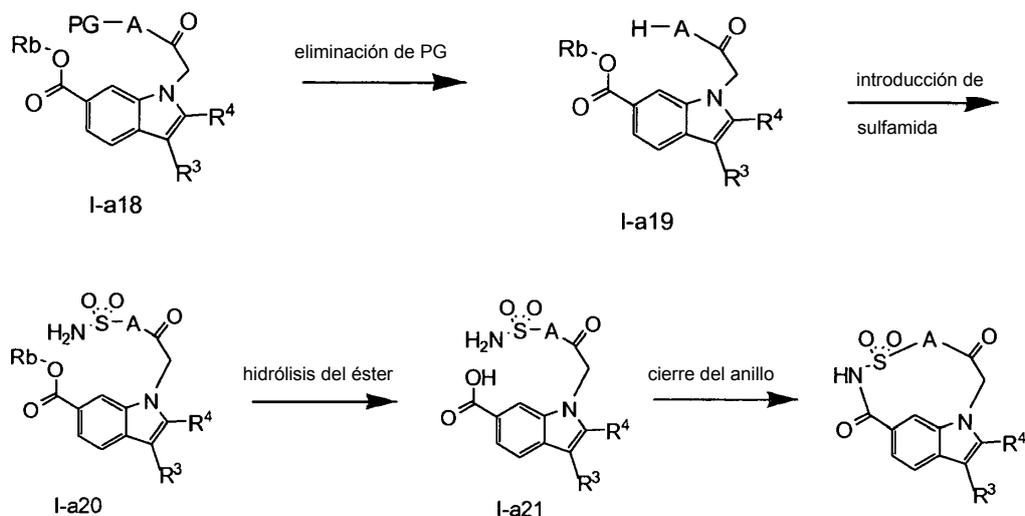


donde el átomo de carbono sustituido con R^{5a} y R^{5b} se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno

- del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);
 cada uno de h y g es, independientemente, 0, 1, 2 o 3, siempre que el macrociclo, formado por la cadena bivalente R^1 , el resto $-C(=O)-NH-$ al que se une R^1 y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 17 átomos como constituyentes;
 se pueden preparar de acuerdo con el Esquema VII representado a continuación, en el que R^3 , R^4 y X tienen el mismo significado definido anteriormente.



- Los compuestos sulfonamídicos (I-b) se pueden obtener tal como se describe en el Esquema VII.
- Un compuesto de fórmula (I-a10) se puede obtener a partir de un intermedio (I-a2) por escisión regioselectiva del resto éster metílico del ácido acético, por ejemplo, mediante saponificación a temperatura baja tal como 0 °C.
- Un compuesto de fórmula (I-a12) se puede preparar mediante una reacción de formación de amida haciendo reaccionar el intermedio (I-a10) con una alquilamina (I-a11), como se describe anteriormente para el compuesto de fórmula (I-a5).
- A continuación, un compuesto de fórmula (I-a12) se somete a hidrólisis en un medio ácido o a una saponificación como la descrita para el compuesto de fórmula (I-a3) para generar un compuesto de fórmula (I-a13).
- Un compuesto de fórmula (I-a15) se puede obtener acoplando un intermedio (I-a13) con una sulfonamida (I-a14) en presencia de agentes de acoplamiento, tales como EDCI, en presencia de DMAP.
- Seguidamente, se lleva a cabo el cierre del anillo mediante una reacción de metátesis olefínica para producir un compuesto de fórmula (I-b).
- Los compuestos de fórmula (I) se pueden interconvertir entre sí mediante reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, los grupos amino se pueden *N*-alquilar, los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino y un átomo halo se puede intercambiar por otro halo.



- 5 En el Esquema (VIII) se presenta un resumen esquemático de la síntesis de los compuestos de fórmula (I) que contienen las cadenas acilsulfonamídicas descritas anteriormente. El método parte de un compuesto de fórmula (I-a16), donde Ra y Rb pueden ser un grupo metilo o un grupo *tert*-butilo, siempre que los compuestos (I-a16) tengan solamente un grupo *tert*-butilo (si Ra es *tert*-butilo, entonces Rb será metilo y viceversa), y donde R³ y R⁴ tienen el mismo significado definido anteriormente o en cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente.

Los compuestos de fórmula I-a17 se pueden preparar mediante hidrólisis regioselectiva del éster que contiene el grupo Ra, en condiciones básicas, utilizando un hidróxido, tal como LiOH o NaOH, en disolventes polares, tales como agua, un alcohol tal como metanol o etanol, tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de estos, y a una temperatura baja, por ejemplo, 0 °C. Este método se puede emplear cuando Ra es un grupo metilo. La hidrólisis regioselectiva del éster que contiene el grupo Ra también se puede llevar a cabo en condiciones ácidas cuando Ra es un grupo *tert*-butilo, utilizando, por ejemplo, HCl en un disolvente orgánico adecuado tal como isopropanol o TFA en DCM, por ejemplo.

20 A continuación, un reactivo derivado bifuncional monoprotectado de fórmula PG-A-H, donde A es como se definió anteriormente, se puede acoplar con el ácido carboxílico de los compuestos I-a17 para formar un enlace amídico, que da como resultado compuestos I-a18. "PG", tal como se utiliza en la presente, es un grupo protector de amina adecuado, seleccionado entre los conocidos en la técnica. Preferentemente, PG es un grupo protector *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o un grupo 2-nitrobenzenosulfonilo (nosilo).

La formación de enlaces amídicos se puede llevar a cabo utilizando procedimientos estándares como los empleados para el acoplamiento de aminoácidos en la síntesis de péptidos. Esta última implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un reactivo con un grupo amino del otro reactivo para formar un enlace amídico conector. La formación de enlaces amídicos se puede llevar a cabo haciendo reaccionar los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento o convirtiendo la funcionalidad carboxilo en una forma activa, tal como un éster activo, anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de acilo. Las descripciones generales de tales reacciones de acoplamiento y los reactivos empleados en ellas se pueden encontrar en libros de texto generales sobre la química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2.^a ed. rev., Springer-Verlag, Berlín, Alemania (1993).

Los ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlaces amídicos incluyen el método de la azida, el método del anhídrido mixto de ácido carbónico-carboxílico (cloroformiato de isobutilo), el método de la carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o carbodiimida hidrosoluble tal como *N*-etil-*N*-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC)), el método del éster activo (p. ej., *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, *N*-hidroxisuccinimido y ésteres similares), el método del reactivo K de Woodward, el método del 1,1-carbonildiimidazol (CDI) o *N,N*-carbonildiimidazol, los reactivos del fósforo o métodos de reducción-oxidación. Algunos de estos métodos se pueden mejorar añadiendo catalizadores adecuados, p. ej., en el método de la carbodiimida añadiendo 1-hidroxibenzotriazol o 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP). Otros agentes de acoplamiento son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-*tris*-(dimetilamino)fosfonio, ya sea solo o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo en solución (fase líquida) o en fase sólida.

Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo preferentemente en un disolvente inerte tal como hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano (DCM), cloroformo, disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, DMSO, HMPT, éteres tales como tetrahidrofurano (THF).

En muchos casos las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, p. ej., trietilamina, diisopropilammina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 0 °C y 50 °C, y el tiempo de reacción puede estar comprendido entre 15 min y 24 h.

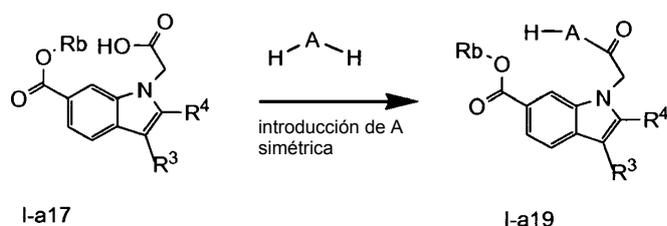
La eliminación del grupo protector mediante métodos conocidos en la técnica puede dar como resultado compuestos **I-a19**. Estos métodos incluyen la reacción de compuestos **I-a18** con ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente adecuado, tal como DCM, cuando PG es un grupo protector Boc, o la reacción de compuestos **I-a18** con un tiol, tal como ácido mercaptoacético o tiofenol, en solución o en fase sólida, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o LiOH, en un disolvente adecuado, tal como DMF o THF, cuando PG es nosilo.

Posteriormente, los compuestos **I-a19** se hacen reaccionar con sulfamida en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano, en condiciones de calentamiento, p. ej., 100 °C. Esta reacción puede tener lugar con irradiación microondas y producir compuestos **I-a20**. Otro método para introducir el resto sulfamida puede consistir en la reacción del compuesto **I-a18** con cloruro de aminosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, DIPEA o piridina, en un disolvente adecuado, tal como un disolvente clorado como DCM o DMF, THF.

A continuación, la función éster de los compuestos **I-a20** se puede hidrolizar utilizando condiciones conocidas en la técnica y que incluyen la saponificación en medio básico descrita anteriormente para obtener compuestos **I-a21**. Puede que sea necesario calentar para que esta reacción sea completa. También se pueden utilizar condiciones ácidas, tales como TFA en DCM o HCl en isopropanol, cuando Rb sea un grupo *tert*-butilo.

Los compuestos (**I**) que contienen las cadenas acilsulfonamídicas se pueden obtener mediante macrociclación formando el enlace acilsulfamida intramolecular en presencia de agentes de acoplamiento, tal como CDI que convierte el grupo ácido carboxílico en una especie acilimidazol reactiva, con calentamiento. A continuación, este acilimidazol se puede purificar antes de añadir una base adecuada, tal como DBU, para que se produzca el cierre del anillo, que puede tener lugar en condiciones de calentamiento. Los disolventes utilizados para estas reacciones pueden incluir acetonitrilo o THF. También se pueden utilizar otros agentes de acoplamiento, como los conocidos en la técnica, para hacer que se cierre el anillo.

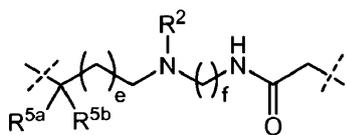
Esquema IX



Un método alternativo para la obtención de compuestos **I-a19** ilustrado en el Esquema (IX) puede ser mediante la formación de un enlace amídico entre compuestos **I-a17** y una cadena bivalente simétrica utilizada en exceso en comparación con los compuestos **I-a17**. Este enlace amídico se puede sintetizar como se describió anteriormente, en particular, utilizando un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metileno]dimetilamonio (HATU), en presencia de una base, tal como DIPEA, y en un disolvente adecuado como DCM, DMF o más preferentemente THF. Posteriormente, los compuestos **I-a19** se pueden hacer reaccionar como se describe anteriormente en el Esquema (**VIII**) para preparar compuestos (**I**) que contengan cadenas acilsulfonamídicas.

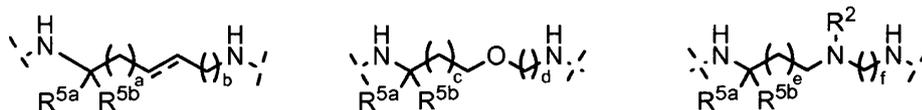
Los compuestos de fórmula (I), donde R¹ son las cadenas bivalentes



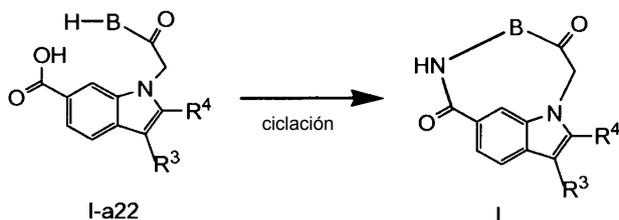


donde R^{5a} , R^{5b} , a, b, c, d, e, f y R^2 tienen el mismo significado definido anteriormente, se pueden sintetizar siguiendo el Esquema (X), donde B representa cualquiera de las siguientes cadenas

5



Esquema X



10

Los compuestos de fórmula (I-a22), obtenidos de forma análoga a la ruta descrita en el Esquema (VIII) reemplazando un grupo A con un grupo B, se pueden ciclar formando un enlace amídico intramolecular utilizando procedimientos estándares como los utilizados para acoplar aminoácidos en la síntesis de péptidos descrita anteriormente para el Esquema (I). Preferentemente, la macrociclación se lleva a cabo con un agente de acoplamiento, tal como HATU, en presencia de una base, tal como DIPEA, en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF, THF, CH₃CN o DCM, en condiciones de dilución elevada. Estas condiciones se pueden obtener añadiendo una solución del compuesto (I-a22) gota a gota a una solución de los reactivos mencionados anteriormente.

15

20 Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 son las cadenas bivalentes



25

donde R^{5a} , R^{5b} , a, b, g y h tienen el mismo significado definido anteriormente, se pueden reducir mediante métodos conocidos en la técnica, tales como hidrogenación catalítica utilizando, por ejemplo, Pd/C como catalizador, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, THF, ácido acético o una mezcla de estos, para obtener compuestos de fórmula I-2a o I-2b, donde el alqueno de la cadena bivalente R^1 se reduce al alcano correspondiente.

30

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxidos correspondientes mediante procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación generalmente se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej., ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroalcanoicos, p. ej., ácido peroacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidroperóxido de *tert*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano y mezclas de estos disolventes.

40

Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, p. ej., distribución contracorriente y cromatografía de líquidos.

45

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar mediante procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) racémicos

que sean suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral o una base quiral adecuada, respectivamente. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionaria, y los enantiómeros son liberados de dichas formas por álcali o ácido. Una forma alternativa para separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implican la cromatografía de líquidos, en particular, la cromatografía de líquidos utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden derivar de las formas isoméricas puras correspondientes estereoquímicamente de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se puede sintetizar mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos pueden emplear convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) especificado en la presente o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz, en este contexto, es una cantidad suficiente para estabilizar, reducir o actuar profilácticamente contra una infección vírica y, en particular, una infección vírica por VHC, en sujetos infectados o sujetos que corren el riesgo de ser infectados. En otro aspecto adicional más, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica especificada en la presente, que comprende crear una mezcla íntima entre un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) especificado en la presente o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquiera de sus subgrupos se pueden formular en formas farmacéuticas diferentes a efectos de administración. Como composiciones adecuadas se pueden mencionar todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal o complejo metálico, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo dicho portador tomar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran preferentemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, particularmente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso, se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador suele comprender agua estéril, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución glucosada o una mezcla de solución salina y glucosada. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso, se pueden emplear portadores líquidos y agentes de suspensión adecuados. También se incluyen los preparados en forma sólida que están diseñados para ser convertidos, poco antes de usarlos, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, sin que dichos aditivos introduzcan ningún efecto perjudicial significativo para la piel.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por insuflación o inhalación oral mediante métodos y formulaciones empleadas en la técnica para este tipo de administración. Por tanto, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, con preferencia por una solución. Cualquier sistema desarrollado para la administración de soluciones, suspensiones o polvos secos por insuflación o inhalación oral es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Así pues, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración por inhalación o insuflación a través de la boca que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por inhalación de una solución en dosis nebulizadas o atomizadas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias por su fácil administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria, tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicas discretas adecuadas para dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado

en asociación con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de estas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, supositorios, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y múltiples segregados de estos.

5 Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivíricas como las que se indican más adelante en la sección experimental. Algunos de los compuestos de fórmula (I) también se han estudiado en un modelo en ratas *in vivo* y mostraron propiedades farmacocinéticas favorables. En particular, los compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es un grupo fenilo o fenilo sustituido, mostraron propiedades farmacocinéticas buenas.

10 Las infecciones víricas y las enfermedades asociadas con estas que se pueden tratar con los compuestos y los métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones debidas al VHC y a otros flavivirus patógenos tales como la fiebre amarilla, dengue (tipos 1-4), encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle de Murray, virus del Nilo Occidental y virus de Kunjin. Las enfermedades asociadas con el VHC incluyen la fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que provoca cirrosis, enfermedad hepática terminal y CHC; y para los
15 otros flavivirus patógenos, las enfermedades incluyen la fiebre amarilla, dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis. Debido a sus propiedades antivíricas, particularmente sus propiedades anti-VHC, los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos, N-óxidos, sales, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas son útiles en el tratamiento de individuos que padecen una infección vírica, en particular, una infección por VHC, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la
20 presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados por virus, en particular, flavivirus tal como VHC.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de estos se pueden utilizar como
25 medicinas. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con una infección vírica, en particular, la infección por VHC, a sujetos infectados por virus o sujetos susceptibles de ser infectados por virus.

La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos o cualquiera de sus subgrupos en la
30 fabricación de un medicamento para tratar o prevenir infecciones víricas, en particular, la infección por VHC.

La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos especificados en la presente con otros agentes anti-VHC.

La combinación de un compuesto anti-VHC conocido previamente, tal como, por ejemplo, el interferón α (IFN- α), el
35 interferón α pegilado o la ribavirina, y un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar como medicina en una terapia combinada. La expresión "terapia combinada" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) al menos un compuesto anti-VHC diferente, como un preparado combinado para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones por VHC; en particular, en el tratamiento de infecciones con VHC.

40 Los compuestos anti-VHC engloban agentes seleccionados entre inhibidores de polimerasas del VHC, R1626, R7128, MK-0608, VCH759, VCH916, PF-868554 y GS91-90; NM283, JTK109, JTK003, HCV371, HCV086, HCV796, XTL2125, GSK625433, ANA598, IDX184, MK3281, MK1220, A831, A689, ABT333, inhibidores de proteasa del VHC (NS2-NS3 y NS3-NS4A), los compuestos de WO02/18369 (remítase, p. ej., a las líneas 9-22 de la página 273, y de la línea 4 de la página 274 a la línea 11 de la página 276), BI-1335, TMC435350, VX-950, SCH 503034, MK70009 y ITMN-191; GS9132, TMC493706, BILN-2065, BMS605339, R7227, VX500, inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC, incluida la helicasa, NS5A como BMS790052 e inhibidores de metaloproteasa, ISIS-14803; agentes inmunomoduladores tales como interferones α , β y γ , compuestos derivados del interferón α pegilado, compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, interleucinas, agonistas de receptores de tipo Toll (TLR),
50 compuestos que fomentan el desarrollo de respuesta de linfocitos T cooperadores de tipo 1 y timosina; otros agentes antivirales tales como la ribavirina, amantadina y telbivudina, inhibidores de la entrada interna del ribosoma, inhibidores víricos de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (p. ej., compuestos de US5,807,876, US6,498,178, US6,344,465, US6,054,472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331 y ácido micofenólico y sus derivados, e incluidos, sin carácter limitante, VX-950, VX-497, VX-148 y/o VX-944); o combinaciones de cualquiera
55 de los anteriores.

Por lo tanto, para combatir o tratar infecciones por VHC, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar de forma conjunta combinados con, por ejemplo, interferón α (IFN- α), interferón α pegilado, ribavirina o una combinación de estos, así como también como agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra
60 epítomos del VHC, ARN interferente pequeño (ARNip), ribozimas, ADNzimas, ARN complementario, antagonistas de moléculas pequeñas de, por ejemplo, NS3-proteasa, NS3-helicasa y NS5B-polimerasa.

Las combinaciones de la presente invención se pueden utilizar como medicamentos. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos definidos anteriormente

para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del VHC en un mamífero que ha sido infectado por virus VHC, donde dicho medicamento se utiliza en una terapia combinada, comprendiendo preferentemente dicha terapia combinada un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto inhibidor del VHC diferente, p. ej., IFN- α , IFN - α pegilado o ribavirina.

5 Además, se sabe que un gran porcentaje de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH) también están infectados por VHC, es decir, están coinfectados por VHC/VIH. La infección por VIH parece afectar de forma adversa a todas las etapas de la infección por VHC, lo cual provoca una mayor persistencia vírica y una evolución acelerada de la enfermedad hepática relacionada con el VHC. La infección por VHC puede afectar a su vez al control de la infección por VIH al incrementar la incidencia de toxicidad hepática provocada por los fármacos antivirales.

10 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos con agentes anti-VIH. Además, la combinación de uno o más compuestos anti-VIH adicionales y un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar como medicina.

15 La expresión "terapia combinada" también engloba un producto que comprende (a) un compuesto de fórmula (I), (b) un compuesto anti-VIH y (c) opcionalmente otro compuesto anti-VHC, como un preparado combinado para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones por VHC y VIH, en particular, en el tratamiento de infecciones con VHC y VIH.

20 Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos y (b) uno o más compuestos anti-VIH adicionales, como un preparado combinado para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento anti-VHC y anti-VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en un único preparado junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos anti-VIH diferentes pueden ser cualesquiera compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), p. ej., zidovudina (AZT), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), stavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvucitabina (ACH-126,443), AVX 754 ((-)-dOTC), fozivudina tidoxil (FZT), fosfazida, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 y similares; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (TMC125), rilpivirina (TMC278), DPC-082, (+)-Calanolida A, BILR-355 y similares; inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NtRTI), p. ej., tenofovir ((R)-PMPA) y fumarato de tenofovir disoproxil (TDF), y similares; inhibidores competitivos con nucleótidos de la transcriptasa inversa (NcRTI), p. ej., NcRTI-1 y similares; inhibidores de proteínas transactivantes, tales como inhibidores de TAT, p. ej., RO-5-3335, BI-201 y similares; inhibidores de REV; inhibidores de proteasa, p. ej., ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC126, nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, tipranavir (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 y similares; inhibidores de entrada, que comprenden inhibidores de fusión (p. ej., enfuvirtida (T-20)), inhibidores de unión e inhibidores correceptores, estos últimos comprenden antagonistas de CCR5 (p. ej., ancriviroc, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427,857), PRO-140, TAK-652, vicriviroc (SCH-D, SCH-417,690)) y antagonistas de CXR4 (p. ej., AMD-070, KRH-27315), algunos ejemplos de inhibidores de entrada son PRO-542, TNX-355, BMS-488,043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonacina, VGV-1; un inhibidor de la maduración es, por ejemplo, PA-457; inhibidores de la integrasa vírica, p. ej., raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538,158; ribozimas; inmunomoduladores; anticuerpos monoclonales; terapia génica; vacunas; ARNiP; ARN complementarios; microbicidas; inhibidores de dedos de zinc.

25 Por lo tanto, los pacientes infectados por VHC que también padecen afecciones asociadas con el VIH o incluso otros retrovirus patógenos, tales como SIDA, complejo relacionado con el SIDA (CRS), linfadenopatía generalizada progresiva (LDP), así como también enfermedades del SNC crónicas provocadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, demencia y esclerosis múltiple mediadas por el VIH, se pueden tratar convenientemente con la presente composición.

30 Las composiciones se pueden formular en formas farmacéuticas adecuadas tales como las formas farmacéuticas descritas anteriormente. Cada uno de los principios activos se puede formular por separado y las formulaciones se pueden administrar de forma conjunta o se puede proporcionar una formulación que contenga ambos y, si se desea, otros principios activos.

35 Se pretende que el término "composición", tal como se utiliza en la presente, englobe un producto que comprende los ingredientes especificados, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la cantidad de

compuesto o componente activo, o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica que, en vista de la presente invención, desea obtener un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario en un tejido, sistema, animal o humano, la cual incluye la mitigación de los síntomas de la enfermedad que se esté tratando. Debido a que la presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente eficaz", en el contexto de combinaciones, es también aquella cantidad de los agentes combinados tal que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o médica deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprenda (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) otro agente anti-VHC, sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad del otro agente anti-HCV que combinadas produzcan un efecto combinado que sea terapéuticamente eficaz.

En general, se contempla que una cantidad eficaz antiviral diaria estaría comprendida entre 0.01 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre 0.1 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal. Puede que sea adecuado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias que contienen, por ejemplo, de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de principio activo por dosis farmacéutica unitaria.

La dosis y la frecuencia exacta de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y el estado de salud general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien saben los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad eficaz diaria se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los rangos de cantidad eficaz diaria mencionados anteriormente en la presente son únicamente orientativos.

En una realización de la presente invención se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VHC o para inhibir la NS5B-polimerasa del VHC; y el material de envasado comprende un prospecto que incida que la composición se puede utilizar para tratar una infección por el virus de la hepatitis C; donde la composición comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos, o la combinación descritos en la presente.

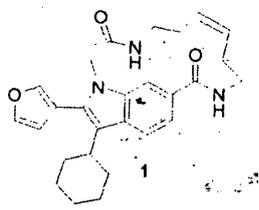
Otra realización de la presente invención se refiere a un kit o recipiente que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso como estándar o reactivo en una prueba o ensayo para determinar la capacidad de fármacos potenciales para inhibir la NS5B-polimerasa del VHC, el crecimiento del VHC o ambos. Este aspecto de la invención puede ser útil en programas de investigación farmacéutica.

Los compuestos y las combinaciones de la presente invención se pueden utilizar en ensayos de analito-diana de alto rendimiento tales como los de evaluación de la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del VHC.

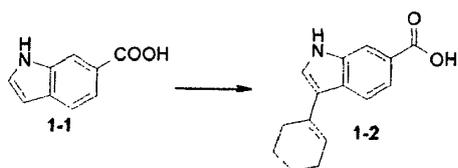
Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la presente invención.

Ejemplo 1: síntesis de 17-ciclohexil-18-(furan-3-il)-1,4,11-triazatriciclo-[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (1).

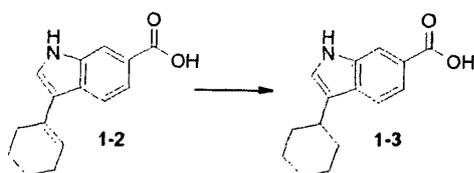


Paso A.



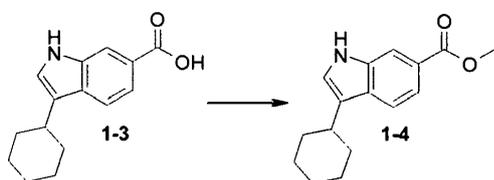
- 5 Se añadió ciclohexanona (18.2 g, 186 mmol) a una solución de ácido indol-6-carboxílico **1-1** (10.0 g, 62.0 mmol) en metanol (100 mL). A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio (20.4 g, 378.5 mmol) en metanol (50 mL) gota a gota. La solución resultante se calentó a reflujo. Después de 5 días, la mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua helada (250 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 12.0 g (80.1%) del compuesto diana **1-2**: $m/z = 242$ (M+H)⁺.

Paso B.



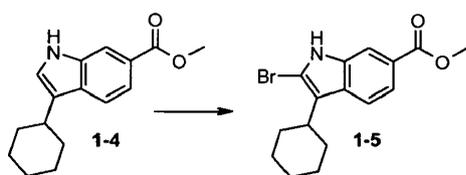
- 10 Una mezcla de **1-2** (14.0 g, 58 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (600 mg) en metanol (50 mL) y THF (50 mL) se agitó en un hidrogenador a una presión de 55 psi y a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se lavó con hexano y a continuación el sólido beis se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío para obtener 12.3 g (87%) del producto deseado **1-3**: $m/z = 244$ (M+H)⁺.

15 Paso C.

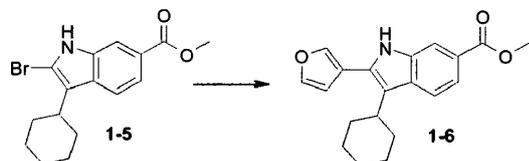


- 20 Se añadió cloruro de tionilo (135 μ L, 1.85 mmol) a una solución de ácido 3-ciclohexilindol-6-carboxílico (**1-3**, 1.80 g, 7.4 mmol) en metanol (20 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A continuación, el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua helada, se secó y se evaporó para obtener 1.05 g (55.2%) del producto deseado **1-4**: $m/z = 258$ (M+H)⁺.

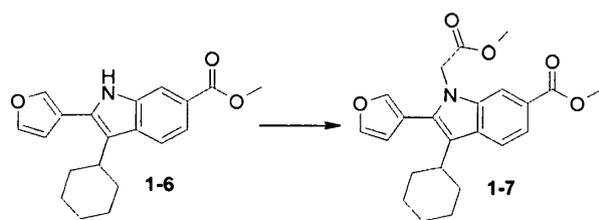
Paso D.



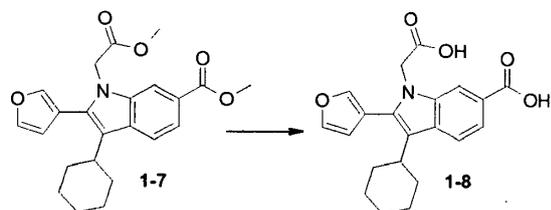
- 25 Se disolvió 3-ciclohexil-6-indolcarboxilato de metilo (**1-4**, 8.00 g, 31.1 mmol) en una mezcla de THF (20 mL) y CHCl₃ (20 mL). A continuación, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió tribromuro de piridina (8.00 g, 31.1 mmol). Después de 1.5 h a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (40 mL), se lavó con NaHSO₃ 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. Tras purificar mediante cromatografía en columna (1:1 de acetato de etilo/hexano), se obtuvieron 7.70 g (73.7%) del compuesto deseado **1-5**: $m/z = 337$
- 30

$(M+H)^+$.**Paso E.**

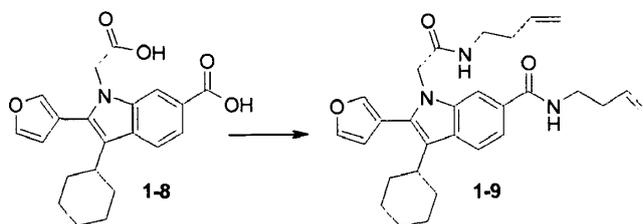
5 Una solución de Na_2CO_3 (1 M, 31.2 mmol) se añadió a una solución de 2-bromoindol **1-5** (5.00 g, 14.8 mmol), 3-ácido furanoborónico (2.50 g, 22.3 mmol) y LiCl (1.26 g, 29.7 mmol) en una mezcla de etanol (50 mL) y tolueno (50 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. A continuación, se añadió *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (0) (1.72 g, 1.49 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C en atmósfera inerte. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre NaHCO_3 0.5 N y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 1:9 a 1:1 de acetato de etilo/ CH_2Cl_2). Tras cristalizar en isopropanol se obtuvieron 4.12 g (85.6%) del producto deseado **1-6**: $m/z = 324$ (M+H)⁺.

Paso F.

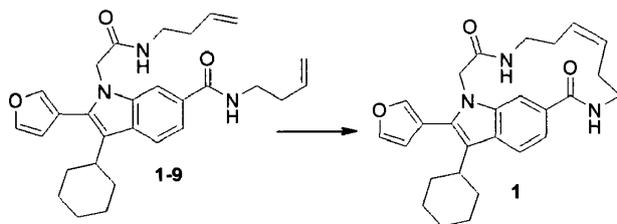
15 Se añadió una dispersión de NaH en aceite mineral a 0 °C a una solución del éster **1-6** y el éster metílico del ácido bromoacético (615 mg, 4.02 mmol) en dimetilformamida anhidra (DMF; 5 mL). Después de 10 min a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la solución se vertió sobre agua helada y se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (1:4:5 de acetato de etilo/ CH_2Cl_2 /heptano) para obtener el producto deseado **1-7**, que se lavó con éter, se filtró y se lavó con éter de petróleo. El producto deseado **1-7** (1.0 g, 82%) se obtuvo como un polvo amarillento: $m/z = 396$ (M+H)⁺.

Paso G.

25 Se añadió una solución de hidróxido de litio (1.54 g, 63.1 mmol) en agua (50 mL) a una solución del diéster **1-7** (1.0 g, 2.53 mmol) en metanol (100 mL) y tetrahidrofurano (THF; 50 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y el pH de la solución se ajustó a 3 con una solución acuosa 1 N de HCl. La solución resultante sucesivamente se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se lavó con éter y después se filtró para obtener 680 mg (73.2%) del diácido deseado **1-8** como un polvo amarillento: $m/z = 368$ (M+H)⁺.

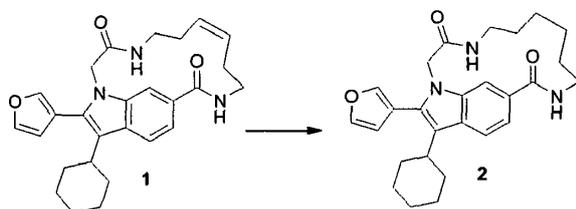
Paso H.

5 Se añadió hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.metanaminio (HATU) (466 mg, 1.22 mmol) a una solución agitada del diácido **1-8** (150 mg, 0.408 mmol) y but-3-enilamina (116 mg, 1.63 mmol) in DMF (5 mL). A continuación, se añadió diisopropiletilamina (284 μ L, 1.63 mmol) gota a gota. Después de 12 h, la mezcla de reacción se repartió sucesivamente entre acetato de etilo y agua helada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 de acetato de etilo/hexano) para obtener 161 mg (83.3 %) del producto deseado **1-9** como un polvo blanco: $m/z = 474$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso I.

10 Una solución de **1-9** (150 mg, 0.317 mmol) y el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 1.^a generación (19 mg, 0.032 mmol) en dicloroetano desgasificado (200 mL) se calentó a 80 °C durante 12 h. Posteriormente, se añadió más catalizador (20 mg, 0.034 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h más a 80 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 2:2:1 a 0:1:0 de CH_2Cl_2 /acetato de etilo/heptano). Tras cristalizar en acetato de etilo, se obtuvieron 35 mg (22%) del producto deseado **1** como un polvo blanco: $m/z = 446$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

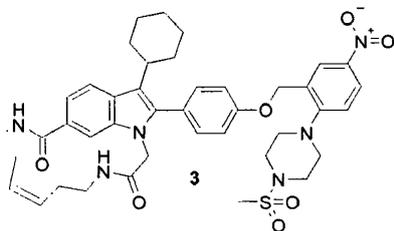
15

Ejemplo 2: 17-Ciclohexil-18-(furan-3-il)-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-13(20),14,16(19),17-tetraeno-3,12-diona (2).

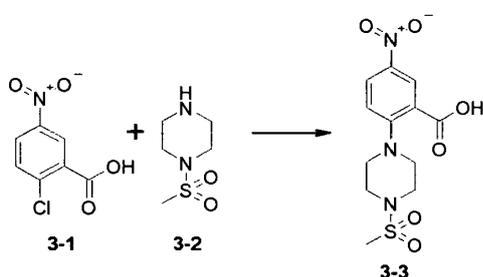
20 Se agitó una mezcla de **1** (30 mg, 0.067 mmol) y Pd/C al 10% (20 mg) en metanol (10 mL) y THF (10 mL) en un hidrogenador a una presión de 55 psi y a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad. Tras filtrar en gel de sílice, se obtuvieron 24 mg (80%) del producto deseado **2**: $m/z = 448$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25

Ejemplo 3: Preparación de 17-ciclohexil-18-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-nitrobenciloxi]fenil]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (3).

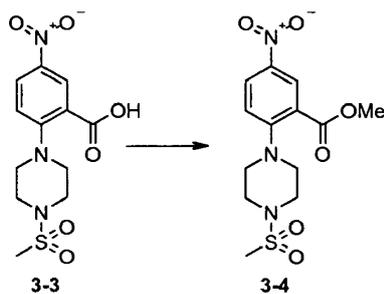


Paso A.

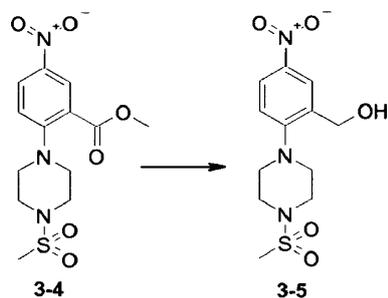


- 5 Se calentó una solución del ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico **3-1** (101 mg, 0.503 mmol), *N*-metilsulfonilpiperazina **3-2** (110 mg, 0.673 mmol) y carbonato de cesio (335 mg, 1.03 mmol) en DMF (5 mL) a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 12 h, la mezcla de reacción sucesivamente se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 5 con una solución acuosa 6 N de HCl. El precipitado se separó por filtración para obtener 75 mg (45.3 %) del producto deseado **3-3**: $m/z = 330$ (M+H)⁺. En una escala mayor (4.53 g de **3-1**), el producto deseado **3-3** se obtuvo con un rendimiento del 87.1 %.

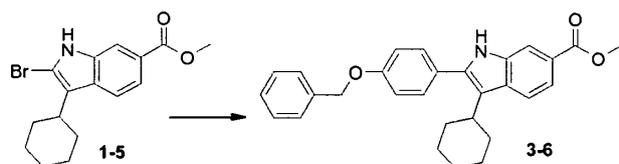
Paso B.



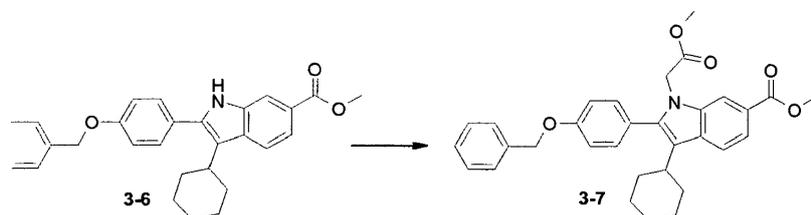
- 15 Una solución del ácido **3-3** (508 mg, 1.54 mmol), yoduro de metilo (120 μ L, 1.93 mmol) y NaHCO₃ (220 mg, 2.61 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y éter isopropílico, y después se secó al vacío para obtener 491 mg (93%) del producto deseado **3-4**: $m/z = 344$ (M+H)⁺.

Paso C.

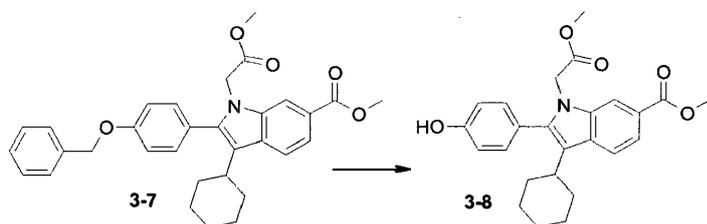
Se añadió LiAlH_4 (113 mg, 2.99 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno a una suspensión del nitroderivado **3-4** (491 mg, 1.43 mmol) en THF anhidro (20 mL). La suspensión naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, se añadió LiAlH_4 (57 mg, 1.45 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h más a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción sucesivamente se diluyó con agua helada y el pH se ajustó a 5 con ácido acético. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (15:85 de acetato de etilo/ CH_2Cl_2) para obtener el producto deseado **3-5**: $m/z = 316$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D.

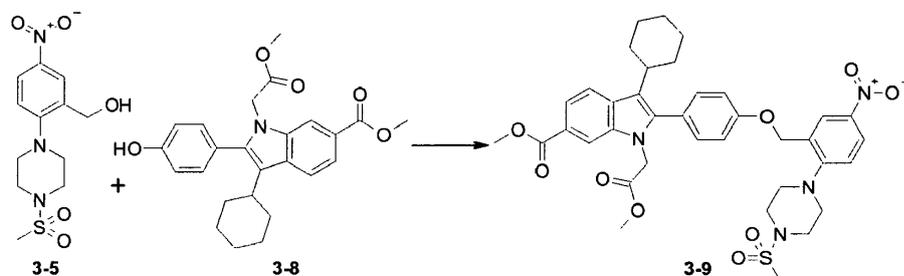
Se añadió una solución 1 M de K_2CO_3 (10 mL) a una solución de bromoindol **1-5** (1.83 g, 5.43 mmol), ácido 4-benciloxibencenoborónico (1.86 g, 8.15 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (420 mg, 0.599 mmol) en etanol (20 mL) y tolueno (20 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. A continuación, los volátiles se evaporaron al vacío. El residuo sucesivamente se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 diluido, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se lavó con metanol y después se filtró para obtener 1.55 g (65%) del producto deseado **3-6**: $m/z = 440$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso E.

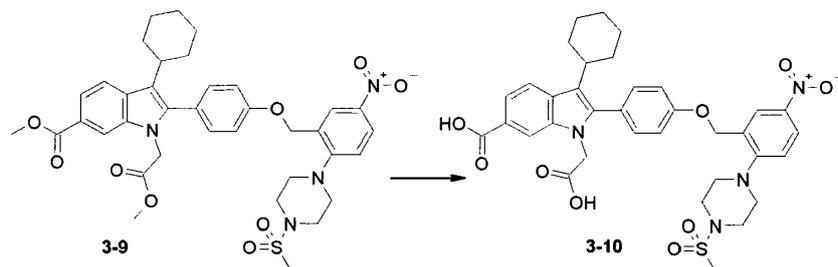
Se añadió una dispersión de NaH en aceite mineral (60%, 180 mg, 4.50 mmol) a 0°C a una solución del éster **3-6** y el éster metílico del ácido bromoacético (703 mg, 4.59 mmol) en DMF anhidro (12 mL). Después de 20 min a 0°C , la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la solución se vertió sobre agua helada (200 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua y éter de petróleo para obtener 1.45 g (80.5%) del producto deseado **3-7** como un polvo amarillo: $m/z = 512$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso F.

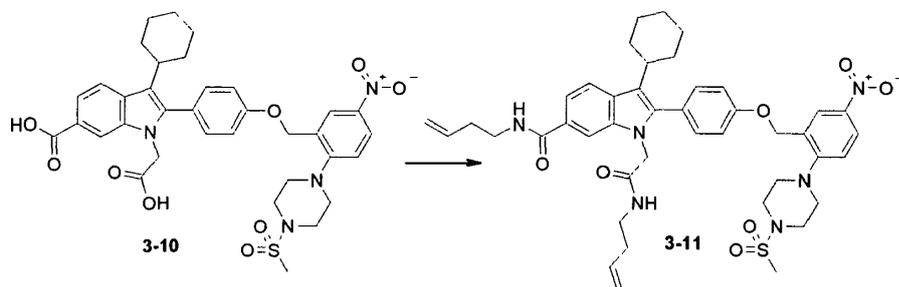
Una mezcla de **3-7** (1.45 g, 2.84 mmol) y Pd/C al 10% (200 mg) en metanol (100 mL) y THF (100 mL) se agitó en un hidrogenador a una presión de 55 psi y a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad. Tras filtrar en gel de sílice, se obtuvieron 1.11 g (92%) del producto deseado **3-8**: $m/z = 422$ (M+H)⁺.

Paso G.

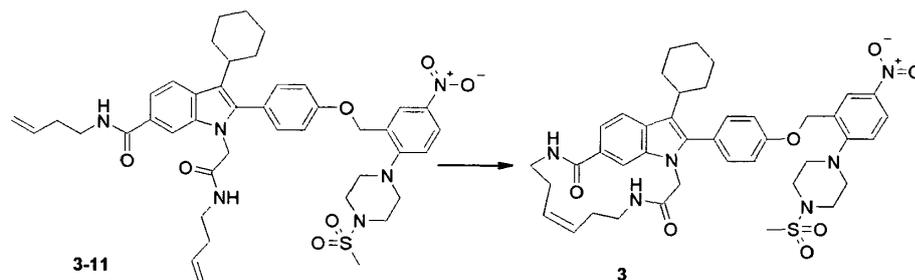
Se añadió DIAD (100 μ L, 0.507 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de sulfonamida **3-5** (107 mg, 0.338 mmol), indol **3-8** (139 mg, 0.328 mmol) y trifetilfosfina (162 mg, 0.618 mmol) en THF anhidro (10 mL). A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 12 h, los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (15:85 de acetato de etilo/CH₂Cl₂) para obtener 138 mg del producto deseado **3-9**: $m/z = 719$ (M+H)⁺.

Paso H.

El intermedio **3-10** se preparó con un rendimiento del 99.9% añadiendo una solución de hidróxido de litio en agua a **3-9** en metanol y THF. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH de la solución se ajustó a 3 con una solución acuosa 1 N de HCl. La solución resultante sucesivamente se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se lavó con éter y después se filtró para obtener el diácido deseado **3-10**: $m/z = 691$ (M+H)⁺.

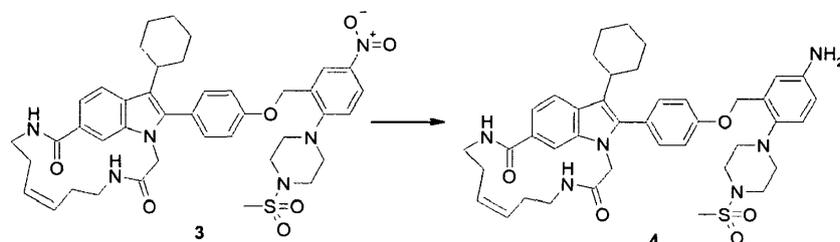
Paso I.

El intermedio **3-11** se preparó con un rendimiento del 69.7% añadiendo HATU a una solución agitada del diácido **3-10** y but-3-enilamina en DMF. A continuación, se añadió diisopropiltilamina gota a gota. Después de 12 h, la mezcla de reacción sucesivamente se repartió entre acetato de etilo y agua helada, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 acetato de etilo/hexano) para obtener el producto deseado **3-11**: *m/z* = 797 (M+H)⁺.

Paso J.

El intermedio **3** se preparó con un rendimiento del 70% calentando una solución de **3-11** y el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 1.^a generación en dicloroetano desgasificado a 80 °C durante 12 h. A continuación, se añadió más catalizador y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h más a 80 °C. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 2:2:1 a 0:1:0 de CH₂Cl₂/acetato de etilo/heptano). Tras cristalizar en acetato de etilo, se obtuvo el producto deseado **3**: *m/z* = 769 (M+H)⁺.

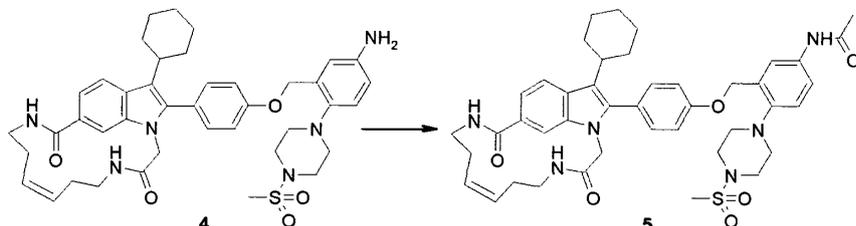
Ejemplo 4: **17-ciclohexil-18-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-aminobenciloxi]fenil]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13 (20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (4).**



Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (400 mg, 1.77 mmol) a una solución de **3** (55 mg, 0.0715 mmol) en THF (1 mL) y etanol (1.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días, a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Posteriormente, los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo sucesivamente se repartió entre una solución diluida de NaHCO₃ y acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Tras purificar mediante cromatografía en columna (97.5:2.5 de CH₂Cl₂/metanol), se obtuvo el compuesto del título **4** como un

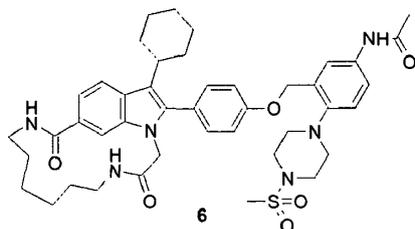
polvo amarillento: $m/z = 740$ (M+H)⁺.

Ejemplo 5: 17-ciclohexil-18-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-acetilaminobenciloxi]fenil]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (5).



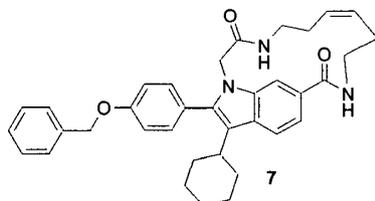
5 Se añadió cloruro de acetilo (4 μ L, 0.057 mmol) en atmósfera de nitrógeno a una solución de **4** (38 mg, 0.051 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA; 8.7 μ L, 0.062 mmol) en CHCl_3 (2 mL). Después de 12 h, la mezcla de reacción sucesivamente se repartió entre CHCl_3 y NaHCO_3 diluido, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 25 mg (61.7%) del producto del título **5** como un polvo blanco: $m/z = 782$ (M+H)⁺. RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 1.19-1.35 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, COCH_3), 2.18 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.92 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.96 (m, 2H), 3.33 (m, 8H), 4.43 (s, 2H, CH_2CONH), 5.22 (s, 2H, OCH_2), 5.35 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.39-7.60 (m, 5H), 7.69-7.79 (m, 2H), 7.86 (s ancho, 1H, NH), 8.33 + 8.56 (m, 1H, NH), 9.95 (s, 1H, NH).

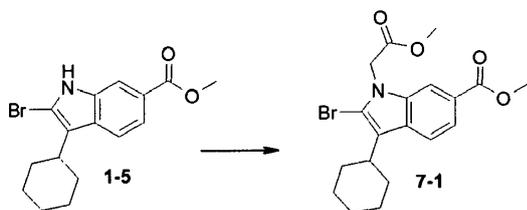
15 **Ejemplo 6:** *N*-[3-[4-(17-ciclohexil-3,12-dioxo-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-13(20),14,16(19),17-tetraen-18-il)fenoximetil]-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)fenil]acetamida (6).



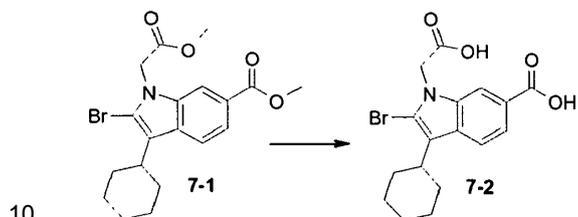
20 El producto del título **6** se preparó agitando una mezcla de **5**, Pd/C al 10% en metanol y THF en un hidrogenador a una presión de 55 psi y a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad. Tras filtrar en gel de sílice, se obtuvo el producto deseado **6**: $m/z = 784$ (M+H)⁺.

Ejemplo 7: 18-(4-benciloxifenil)-17-ciclohexil-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (7).

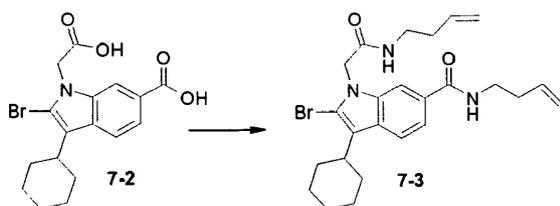


Paso A.

5 El intermedio **7-1** se preparó con un 90% de rendimiento a partir de **1-5** añadiendo una dispersión de NaH en aceite mineral a 0 °C a una solución del éster **1-5** y el éster metílico del ácido bromoacético en DMF anhidro. Después de 10 min a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la solución se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (1:4:5 de acetato de etilo/CH₂Cl₂/heptano) para obtener el producto deseado **7-1** que se lavó con éter, se filtró y se lavó con éter de petróleo: *m/z* = 409 (M+H)⁺.

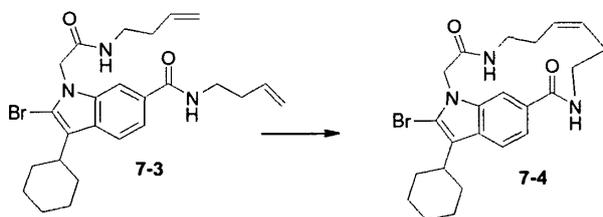
Paso B.

10 El intermedio **7-2** se preparó con un rendimiento del 88% a partir de **7-1** añadiendo una solución de hidróxido de litio en agua a una solución del diéster **7-1** en metanol y THF. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH de la solución se ajustó a 3 con una solución acuosa 1 N de HCl. La solución resultante sucesivamente se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se lavó con éter y después se filtró para obtener el diácido deseado **7-2**: *m/z* = 381 (M+H)⁺.

Paso C.

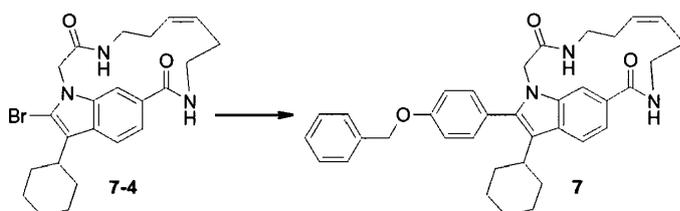
20 El intermedio **7-3** se preparó con un 78% de rendimiento a partir de **7-2** añadiendo HATU a una solución agitada del diácido **7-2** y but-3-enilamina en DMF. A continuación, se añadió diisopropiletilamina gota a gota. Después de 12 h, la mezcla de reacción sucesivamente se repartió entre acetato de etilo y agua helada, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 de acetato de etilo/hexano) para obtener el producto deseado **7-3**: *m/z* = 487 (M+H)⁺.

Paso D.



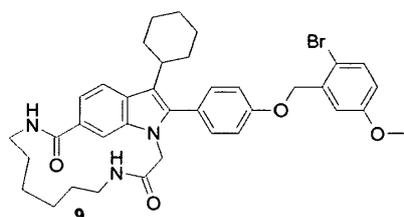
El intermedio **7-4** se preparó con un rendimiento del 58% a partir de **7-3** calentando una solución de **7-3** y el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 1.^a generación en dicloroetano desgasificado a 80 °C durante 12 h. Posteriormente, se añadió más catalizador y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h más a 80 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó en cromatografía en columna (gradiente de 2:2:1 a 0:1:0 de CH₂Cl₂/acetato de etilo/heptano). Tras cristalizar en acetato de etilo, se obtuvo el producto deseado **7-4**: *m/z* = 459 (M+H)⁺.

Paso E.

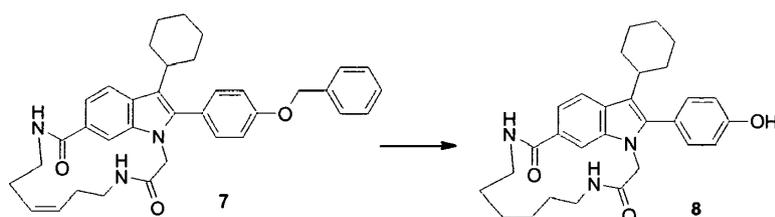


El producto deseado **7** se preparó con un rendimiento del 54% a partir de **7-4** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio **3-6**: *m/z* = 562 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: 18-[4-(2-bromo-5-metoxibenciloxi)fenil]-17-ciclohexil-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-13(20),14,16(19),17-tetraeno-3,12-diona (9).

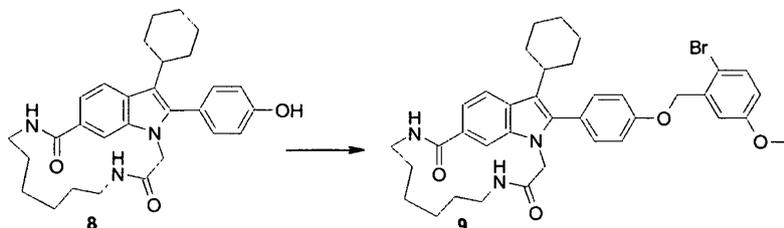


Paso A.



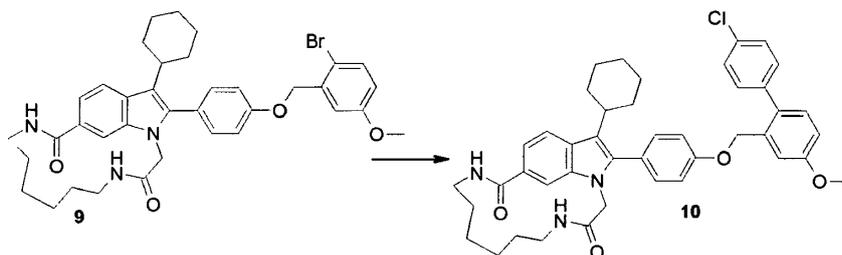
El intermedio **8** se preparó con un rendimiento del 95% a partir de **7** agitando una mezcla de **7**, Pd/C al 10% (20 mg) en metanol y THF en un hidrogenador a una presión de 55 psi y a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad. Tras filtrar en gel de sílice, se obtuvo el producto deseado **8**: $m/z = 474$ (M+H)⁺.

5 Paso B.



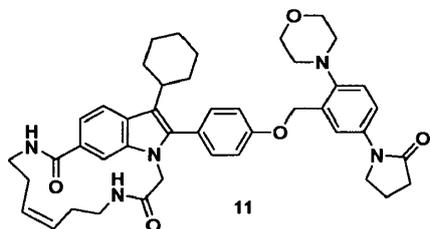
Una solución del fenol **8** (20 mg, 0.042 mmol), bromuro de 2-bromo-5-metoxibencilo (13 mg, 0.0465 mmol) y carbonato de potasio (6.42 mg, 0.0465 mmol) en DMF (2 mL) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución resultante se acidificó hasta pH 4 con una solución acuosa 1 N de HCl, y el precipitado se separó por filtración y después se secó con una bomba de alto vacío. Tras purificar mediante cromatografía en columna (96.5:3.5 de CH₂Cl₂/metanol), se obtuvieron 93 mg (51%) del producto deseado **9** como un polvo blanco: $m/z = 673$ (M+H)⁺.

Ejemplo 9: 18-[4-(4'-cloro-4-metoxibifenil-2-ilmetoxi)fenil]-17-ciclohexil-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-13(20),14,16(19),17-tetraeno-3,12-diona (10).

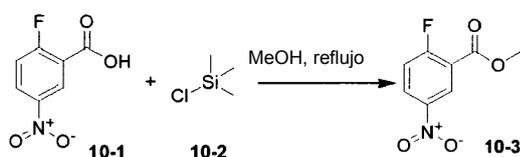


Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (1 mL) a una solución de **9** (20 mg, 0.029 mmol), ácido 4-clorobencenoborónico (11 mg, 0.068 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4 mg, 0.0063 mmol) en dimetoxietano (DME; 6 mL). La solución resultante se calentó a 73 °C durante 8 h. A continuación, la mezcla de reacción sucesivamente se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Tras purificar mediante cromatografía en columna (97:3 de CH₂Cl₂/metanol), se obtuvo el producto deseado contaminado con impurezas. El producto se purificó además lavándolo con metanol y a continuación se filtró para obtener el producto deseado **10**: $m/z = 704$ (M+H)⁺. RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.23-1.33 (m, 6H), 1.42-1.53 (m, 8H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 2.80 (m, 1H, CH ciclohexilo), 3.15 (m, 4H, 2xCH₂NHCO), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.44 (s, 2H, CH₂CONH), 5.00 (s, 2H, CH₂O) 7.04-7.09 (m, 3H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 7H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.30 (s ancho, 1H, NH), 8.51 (s ancho, 1H, NH).

Ejemplo 10: **17-ciclohexil-18-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (11)**

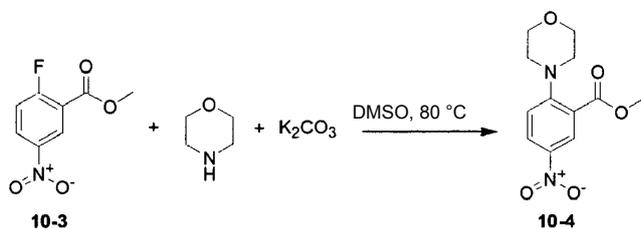


Paso A.



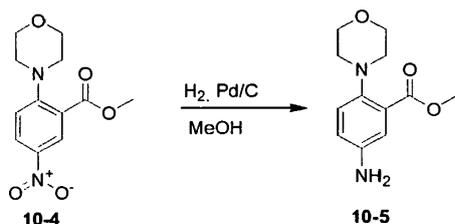
- 5 Se añadió clorotrimetilsilano **10-2** (6.00 g, 1.96 eq.) a una solución del ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico **10-1** (5.22 g, 28.2 mmol) en metanol (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de metanol seguido de heptano para obtener 4.36 g (78% de rendimiento) del éster metílico del ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico **10-3** como un polvo blanco; $m/z = 200$ (M+H)⁺.

10 **Paso B.**



- 15 Se añadieron morfolina (2.5 g, 1.3 eq) y carbonato de potasio (3.98 g, 1.3 eq) a una solución de **10-3** (4.36 g, 22 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO; 30 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre 300 mL de agua, y el sólido amarillo resultante se filtró y se lavó con un poco de agua seguida de éter de petróleo para obtener 5.8 g (98% de rendimiento) del éster metílico del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitrobenzoico **10-4**; $m/z = 267$ (M+H)⁺.

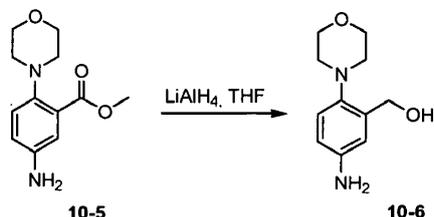
Paso C.



- 20 Una solución de **10-4** (5.72 g, 21.5 mmol) en metanol se hidrogenó catalíticamente con Pd/C, posteriormente se filtró y se concentró a sequedad para obtener el producto deseado éster metílico del ácido 5-amino-2-morfolin-4-

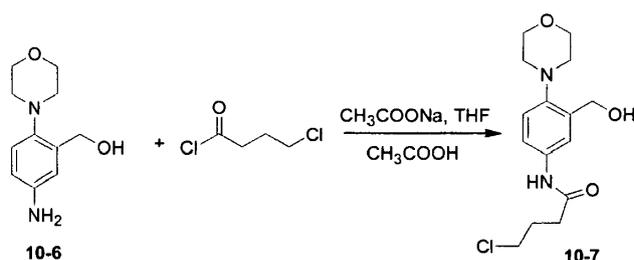
ilbenzoico **10-5** (4.94 g, 97% de rendimiento); $m/z = 237$ (M+H)⁺.

Paso D.



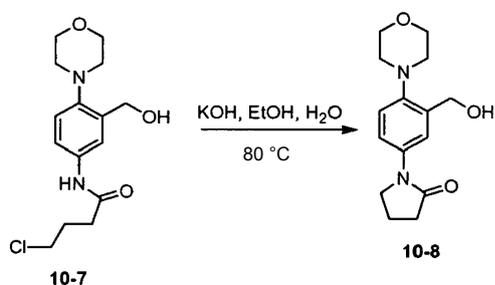
- 5 Se añadió LiAlH₄ (4.0 g, 5 eq) en una porción y en atmósfera de nitrógeno a una suspensión enfriada con hielo de **10-5** (4.94 g, 21 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y el THF se evaporó a presión reducida. La capa acuosa se acidificó con ácido acético hasta pH 5 y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Posteriormente, las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener 3.5 g (80% de rendimiento) del producto deseado (5-amino-2-morfolin-4-ilfenil)metanol **10-6**; $m/z = 209$ (M+H)⁺.
- 10

Paso E.



- 15 Se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (5.04 g, 2.2 eq) lentamente a una mezcla de **10-6** (3.22 g, 15.5 mmol), acetato de sodio (13.44 g, 10.6 eq) y ácido acético (7.80 g, 8.40 eq) en THF a 0 °C. A continuación, se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución ac. saturada de NaHCO₃, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad para obtener 4.84 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado 4-cloro-*N*-(3-hidroxiometil-4-morfolin-4-ilfenil)butiramida **10-7**; $m/z = 313$ (M+H)⁺.
- 20

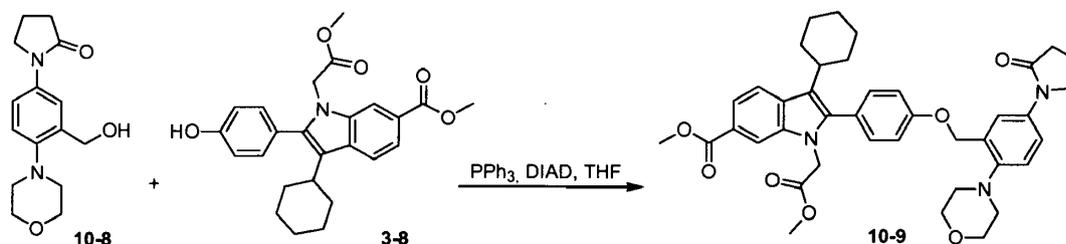
Paso F.



- 25 Se añadió KOH (3.47 g, 4 eq) disuelto en agua (50 mL) a una solución de **10-7** (4.84 g, 15.47 mmol) en etanol (50 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y a continuación el etanol se evaporó a presión reducida. La capa acuosa se diluyó con agua (100 mL), se acidificó con HCl 1 M hasta pH 3 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se

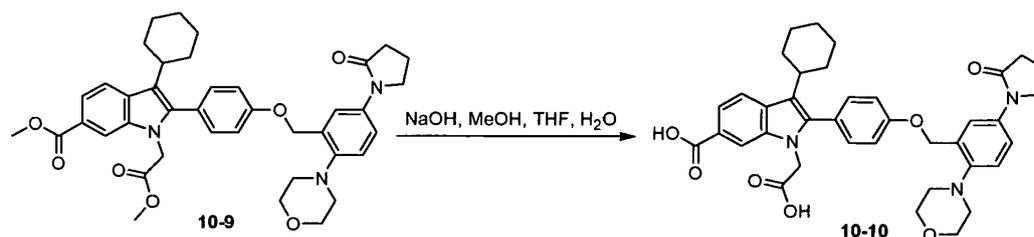
redisolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se extrajo con éter isopropílico para eliminar las impurezas. A continuación, la solución de éter isopropílico se concentró, y el residuo se lavó con éter y después se filtró para obtener 2.27 g (53% de rendimiento) del producto deseado 1-(3-hidroximetil-4-morfolin-4-ilfenil)pirrolidin-2-ona **10-8** como un sólido beis; $m/z = 277$ (M+H)⁺.

5 **Paso G.**



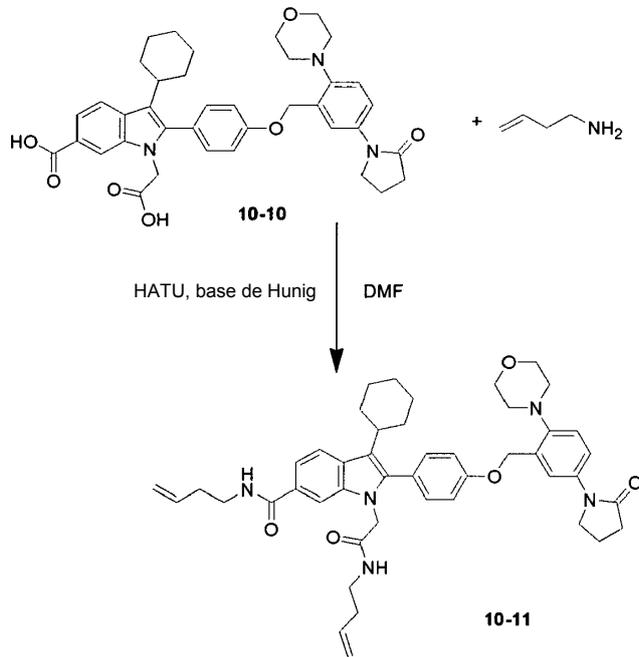
10 El intermedio éster metílico del ácido 3-ciclohexil-1-metoxicarbonilmetil-2-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benziloxi]fenil]-1*H*-indol-6-carboxílico **10-9** se sintetizó con un rendimiento del 76% a partir del intermedio **3-8**, siguiendo el procedimiento descrito para síntesis del intermedio **3-9** y utilizando **10-8** en vez del intermedio **3-5**; $m/z = 680$ (M+H)⁺.

Paso H.

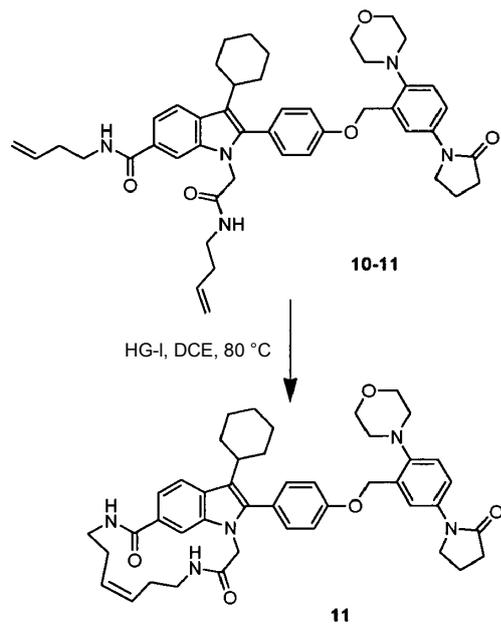


15 Se añadió NaOH (1.00 g, 131 eq) disuelto en agua (2 mL) a una solución del intermedio **10-9** (260 mg, 0.191 mmol) en 1:1 de THF/metanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el final de la reacción, después se acidificó con HCl 3 M hasta pH 4, se diluyó con agua y se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. La capa acuosa resultante se extrajo subsecuentemente con THF y la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad para obtener 150 mg (60% de rendimiento) del intermedio deseado ácido [1-carboximetil-3-ciclohexil-2-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benziloxi]fenil]-1*H*-indol]-6-carboxílico **10-10**. Este intermedio se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso; $m/z = 652$ (M+H)⁺.

20

Paso I.

5 El producto deseado but-3-enilamida del ácido 1-but-3-enilcarbamoilmetil-3-ciclohexil-2-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1*H*-indol-6-carboxílico **10-11** se sintetizó con un rendimiento del 38%, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio **3-11** y utilizando el intermedio **10-10** en vez del intermedio **3-10**; $m/z = 758$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

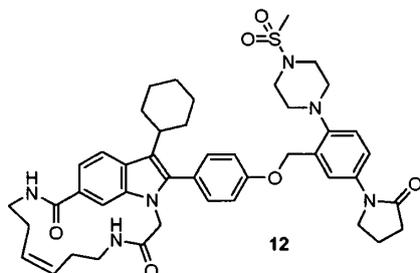
Paso J.

10 El producto deseado 17-ciclohexil-18-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1,4,11-triaza-

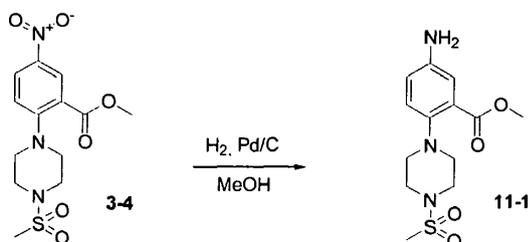
53

tricyclo[11.5.2.0^{16,19}]jcosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona **11** se sintetizó con un rendimiento del 25%, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **3** y utilizando el intermedio **10-11** en vez del intermedio **3-11**; $m/z = 730$ (M+H)⁺.

Ejemplo 11: 17-ciclohexil-18-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]jcosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (12**)**

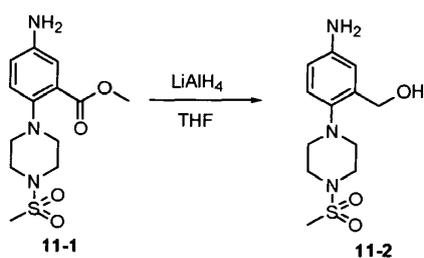


Paso A.

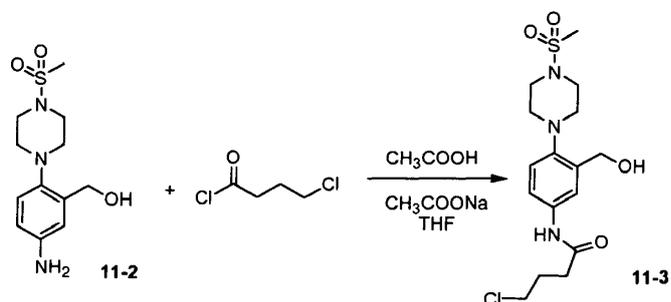


- 10 Una solución de **3-4** (5.72 g, 16.66 mmol) en metanol se hidrogenó catalíticamente con Pd/C, después se filtró y se concentró a sequedad para obtener el producto deseado éster metílico del ácido 5-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)benzoico **11-1** (5.15 g, 99% de rendimiento); $m/z = 314$ (M+H)⁺.

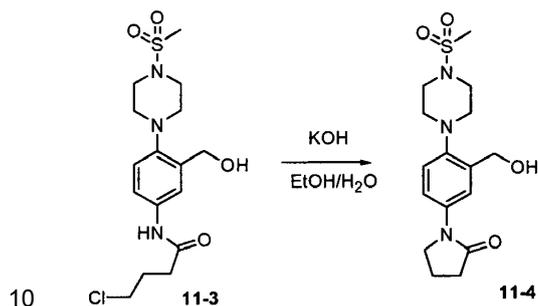
Paso B.



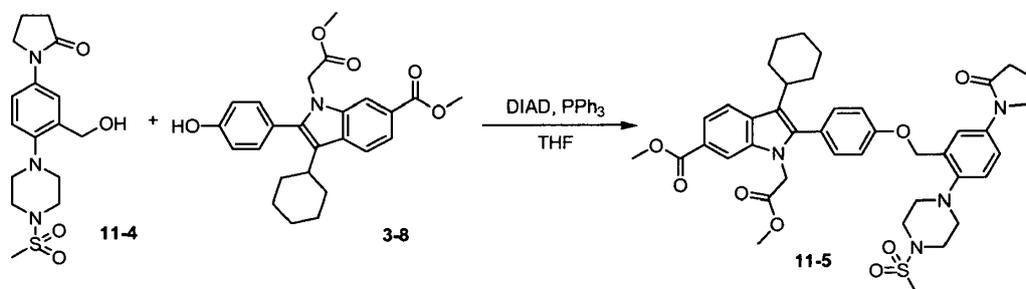
- 15 **11-1** **11-2**
- 20 Se añadió LiAlH₄ (2.92 g, 5.2 eq) en una porción y en atmósfera de N₂ a una suspensión enfriada con hielo de éster metílico del ácido 5-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)benzoico **11-1** (4.63 g, 14.78 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y el THF se evaporó a presión reducida. La capa acuosa se acidificó con ácido acético hasta pH 5 y se extrajo varias veces con acetato de etilo. A continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener 4.22 g (57% de rendimiento) del producto deseado [5-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)fenil]metanol **11-2**; $m/z = 286$ (M+H)⁺.

Paso C.

- 5 Se añadió lentamente cloruro de 4-clorobutirilo (1.07 g, 2.1 eq) a una mezcla de **11-2** (1.0 g, 3.51 mmol), acetato de sodio (2.14 g, 7.4 eq) y ácido acético (2.1 g, 10 eq) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C. Posteriormente, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo varias veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. saturada de NaHCO₃, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener 1.36 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado 4-cloro-*N*-[3-hidroxi-4-(4-metansulfonilpiperazin-1-il)fenil]butiramida **11-3**; *m/z* = 390 (M+H)⁺.

Paso D.

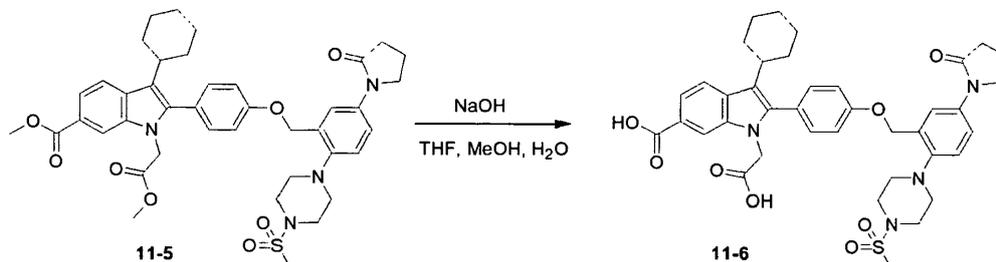
- 10 Se añadió KOH (0.804 g, 4 eq) disuelto en agua (30 mL) a una solución de **11-3** (1.37 g, 3.51 mmol) en etanol (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y a continuación se evaporó el etanol a presión reducida. La capa acuosa se diluyó con agua (100 mL) y se acidificó con HCl 1 M hasta pH 3. El precipitado marrón resultante se filtró, se lavó con agua seguida de éter de petróleo y se secó al vacío para obtener 873 mg (60% de rendimiento) del producto deseado 1-[3-hidroxi-4-(4-metansulfonilpiperazin-1-il)fenil]pirrolidin-2-ona **11-4**; *m/z* = 354 (M+H)⁺.

Paso E.

- 20 El producto deseado éster metílico del ácido 3-ciclohexil-2-[4-[2-(4-metansulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi]fenil]-1-metoxicarbonilmetil-1*H*-indol-6-carboxílico **11-5** se sintetizó con un rendimiento del 57% a partir del intermedio **3-8**, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio **3-9** y utilizando **11-4** en vez

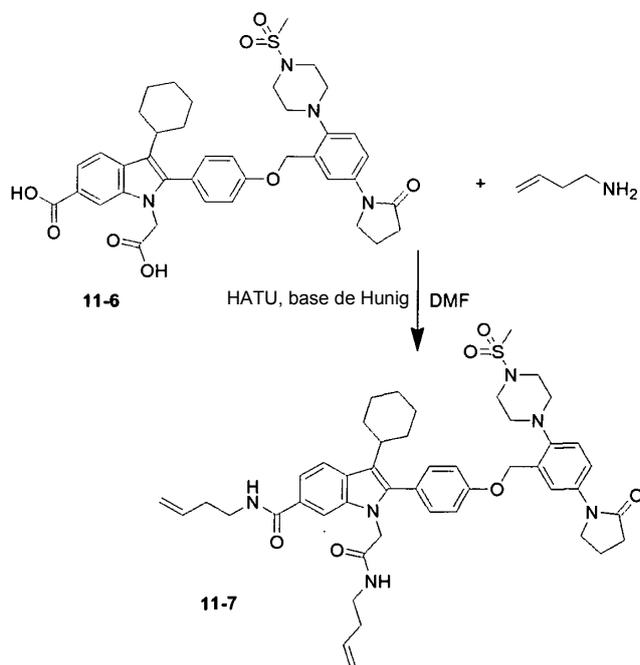
del intermedio **1-16**; $m/z = 757$ (M+H)⁺.

Paso F.



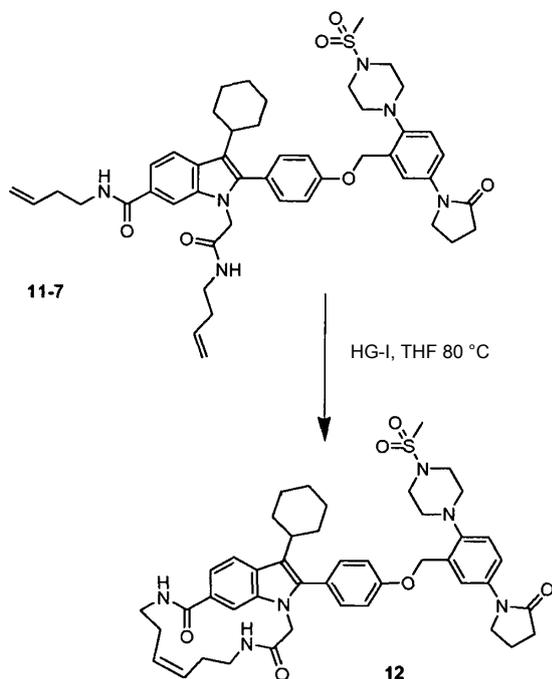
- 5 Se añadió NaOH (1.00 g, 32 eq) disuelto en agua (5 mL) a una solución del intermedio **11-5** (291 mg, 0.385 mmol) en 1:1 de THF/metanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el final de la reacción, después se acidificó con HCl 3 M hasta pH 4, se diluyó con agua y se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. La capa acuosa resultante se extrajo posteriormente con una mezcla de acetato de etilo y THF, y la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con éter de petróleo y se filtró para obtener 280 mg (99% de rendimiento) del intermedio deseado ácido [1-carboximetil-3-ciclohexil-2-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxipirrolidin-1-il)benziloxi]fenil]-1*H*-indol]-6-carboxílico **11-6**;
- 10 $m/z = 729$ (M+H)⁺.

Paso G.



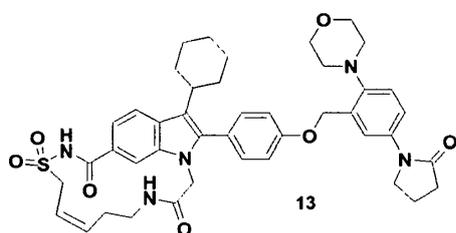
- 15 El producto deseado but-3-enilamida del ácido 1-but-3-enilcarbamoilmetil-3-ciclohexil-2-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxipirrolidin-1-il)benziloxi]fenil]-1*H*-indol-6-carboxílico **11-7** se sintetizó con un rendimiento del 87%, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio **3-11** y utilizando el intermedio **11-6** en vez del intermedio **3-10**; $m/z = 836$ (M+H)⁺.
- 20

Paso H.

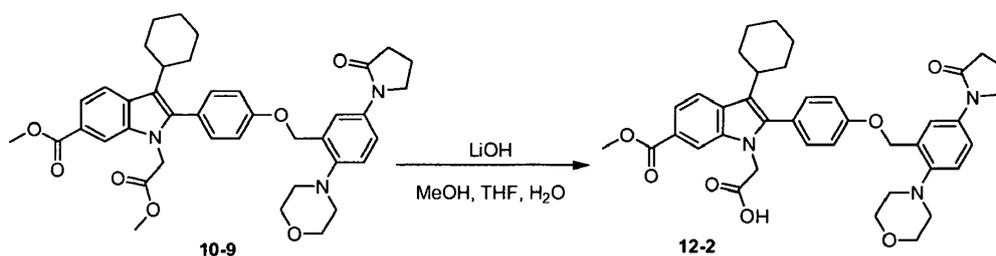


El producto deseado 17-ciclohexil-18-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona **12** se sintetizó con un rendimiento del 32 %, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **3** y utilizando el intermedio **11-7** en vez del intermedio **3-11**; $m/z = 808$ (M+H)⁺. RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.21-1.27 (m, 4H, ciclohexilo), 1.66-1.94 (m, 6H, ciclohexilo), 2.06 (ct, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂ pirrolidinona), 2.30 (m, 4H, 2xCH₂CH=CH), 2.48 (m, 2H, CH₂ pirrolidinona), 2.60 (m, 1H, CH ciclohexilo), 2.92 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.99 (m, 4H, piperidina), 3.28 (m, 4H, piperidina), 3.36 (m, 2H, CH₂NHCO), 3.43 (m, 2H, CH₂NHCO), 3.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂ pirrolidinona), 4.39 (s, 2H, CH₂CONH), 5.23 (s, 2H, CH₂O), 5.37 (m, 1H, CH=CH), 5.46 (m, 1H, CH=CH), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 2.6 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H, NH), 8.46 (t ancho, J = 5.9 Hz, NH).

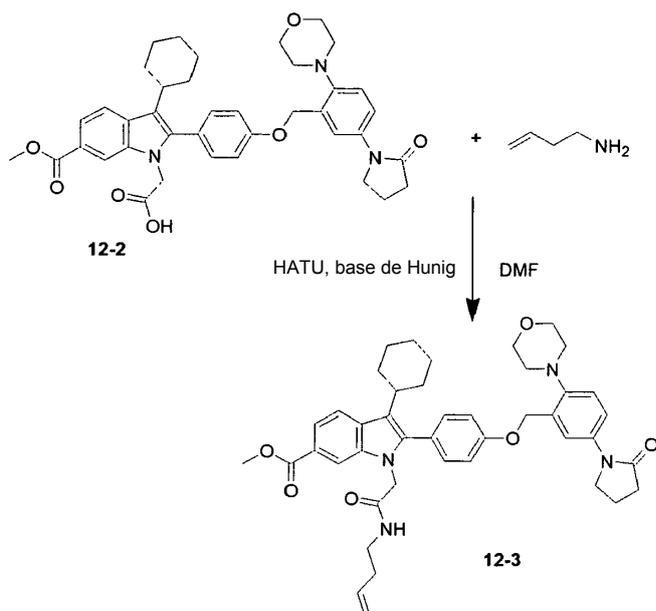
Ejemplo 12: 17-ciclohexil-18-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-10,10-dioxo-10λ⁶-tria-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (**13**)



15

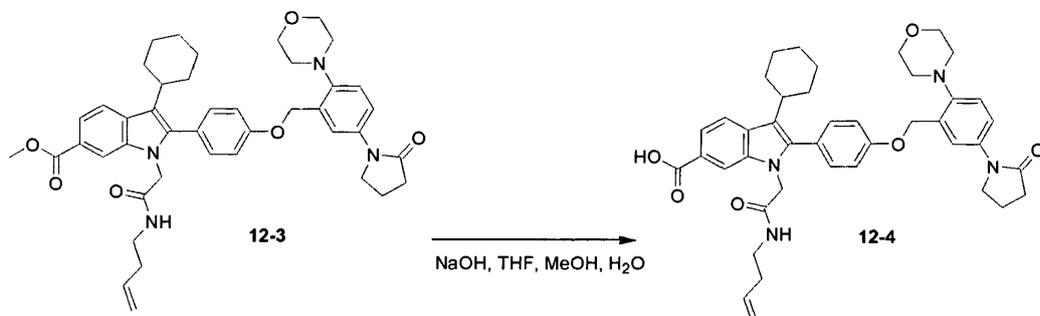
Paso A.

Se añadió LiOH (40 mg, 1.1 eq) disuelto en agua (2 mL) a una solución helada del intermedio **10-9** (1.02 g, 1.50 mmol) en 1:1 de THF/metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h, después se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 M hasta pH 4, se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y THF. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se lavó con éter de petróleo para obtener 746 mg (73% de rendimiento) del producto deseado éster metílico del ácido [1-carboximetil-3-ciclohexil-2-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benciloxi]fenil]-1H-indol]-6-carboxílico **12-2** como un polvo ligeramente amarillo; $m/z = 666$ (M+H)⁺.

Paso B.

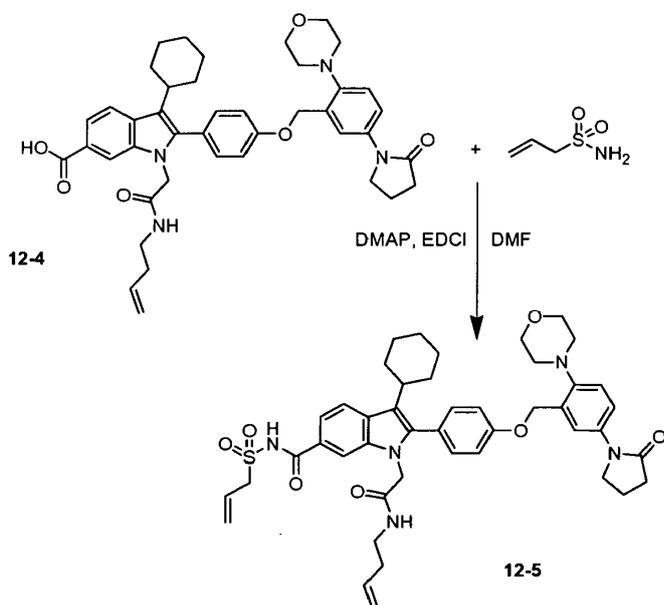
Se añadieron but-3-enilamina (68 mg, 1.35 eq) y base de Hunig (145 mg, 1.5 eq) a temperatura ambiente a una solución del intermedio **12-2** (476 mg, 0.716 mmol) y HATU (390 mg, 1.4 eq) en DMF anhidro (7 mL) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el final de la reacción, a continuación se vertió en hielo-agua (150 mL) y el precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de agua seguida de éter de petróleo para obtener 447 mg (87% de rendimiento) del intermedio deseado éster metílico del ácido [1-(3-butenilcarbamoilmetil)-3-ciclohexil-2-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1H-indol]-6-carboxílico **12-3**; $m/z = 719$ (M+H)⁺.

Paso C.



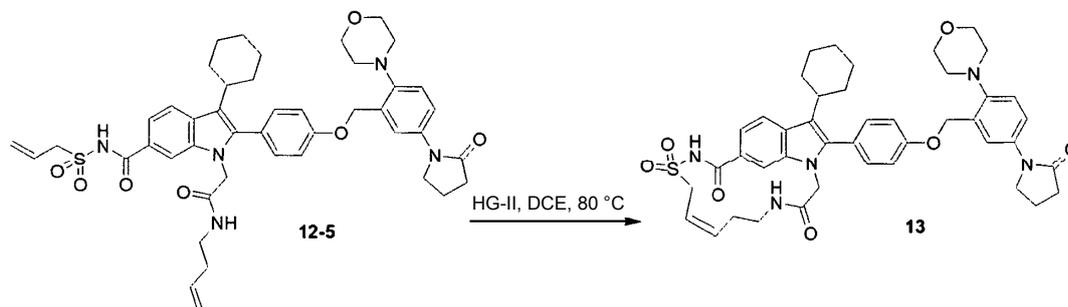
- 5 Se añadió NaOH (1.24 g, 50 eq) disuelto en agua (10 mL) a una solución del intermedio **12-3** (447 mg, 0.622 mmol) en 1:1 de THF/metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el final de la reacción, después se acidificó con HCl 3 M hasta pH 4, se diluyó con agua y se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. Después de agitar vigorosamente, apareció un precipitado amarillo en la capa acuosa; este se filtró y se lavó con un poco de éter de petróleo para obtener 438 mg (rendimiento cuantitativo) del intermedio deseado ácido [1-but-3-enilcarbamoilmetil-3-ciclohexil-2-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi]fenil]-1H-indol]-6-carboxílico **12-4**; $m/z = 705$ (M+H)⁺.
- 10

Paso D.



- 15 A una solución del intermedio **12-4** (438 mg, 0.622 mmol) y prop-2-eno-1-sulfonamida (151 mg, 2 eq), sintetizada como se describe en el *Journal of Enzyme Inhibition*, 16(6), 475, 2001, en DMF anhidro (10 mL), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; 193 mg, 2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 152 mg, 2 eq) a temperatura ambiente y en atmósfera de N₂. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre 200 mL de salmuera, y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y THF (varias veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se lavó con éter dietílico y se filtró para obtener 436 mg (87% de rendimiento) del producto deseado *N*-but-3-enil-2-[3-ciclohexil-2-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi]fenil]-6-(prop-2-eno-1-sulfonilaminocarbonil)-indol-1-il]acetamida **12-5** como un sólido blanquecino; $m/z = 809$ (M+H)⁺.
- 20

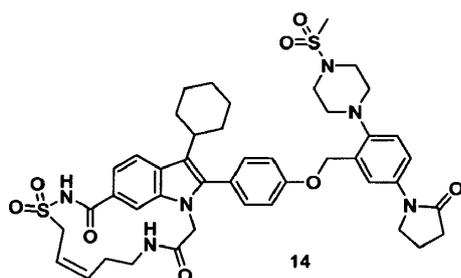
Paso E.



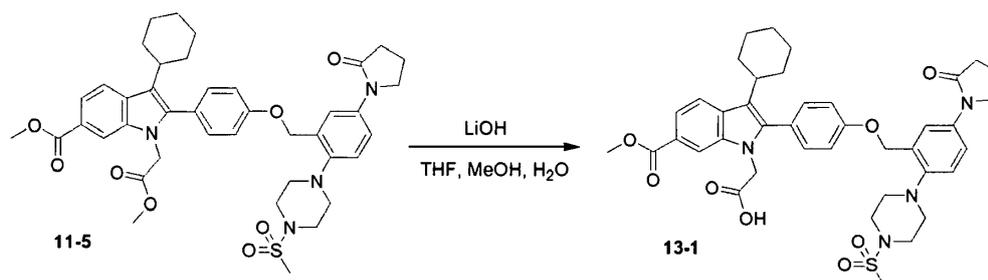
5 El producto deseado 17-ciclohexil-18-[4-[2-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi]fenil]-10,10-dioxo-10 λ^6 -tia-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona **13** se sintetizó con un rendimiento del 5% a partir del intermedio **12-5**, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **3** y utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación en vez del catalizador de 1.^a generación; $m/z = 780$ (M+H)⁺.

Ejemplo 13: 17-ciclohexil-18-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi]fenil]-10,10-dioxo-10 λ^6 -tia-1,4,11-triazatriciclo-[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (14**)**

10

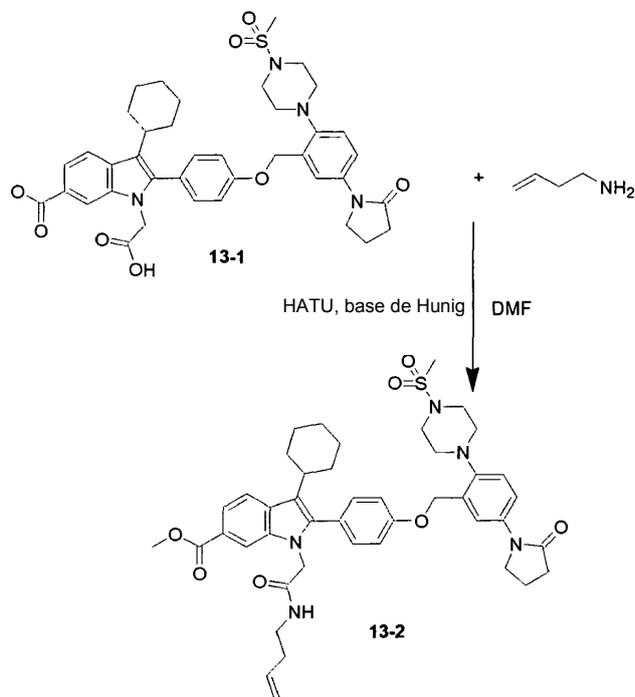


Paso A.

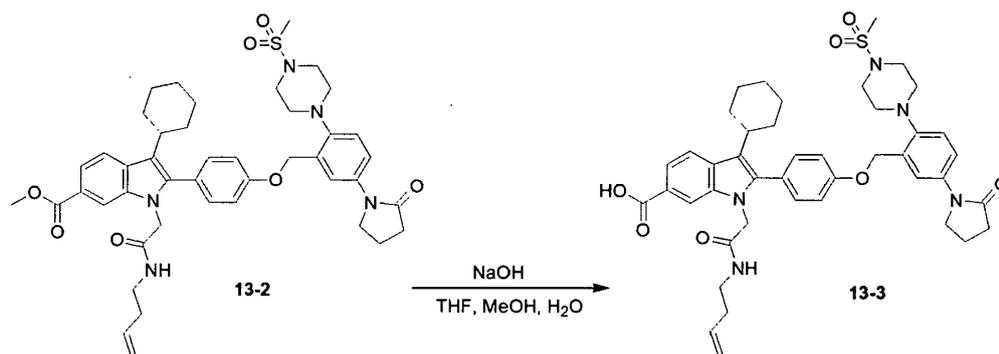


15

20 Se añadió LiOH (21 mg, 1.1 eq) disuelto en agua (2 mL) a una solución helada del intermedio **11-5** (0.606 g, 0.801 mmol) en 1:1 de THF/metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h, después se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 M hasta pH 4 y se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El precipitado amarillo resultante se recogió por filtración, y se lavó con agua y éter de petróleo para obtener 575 mg (97% de rendimiento) del producto deseado éster metílico del ácido [1-carboximetil-3-ciclohexil-2-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi]fenil]-1*H*-indol]-6-carboxílico **13-1**; $m/z = 743$ (M+H)⁺.

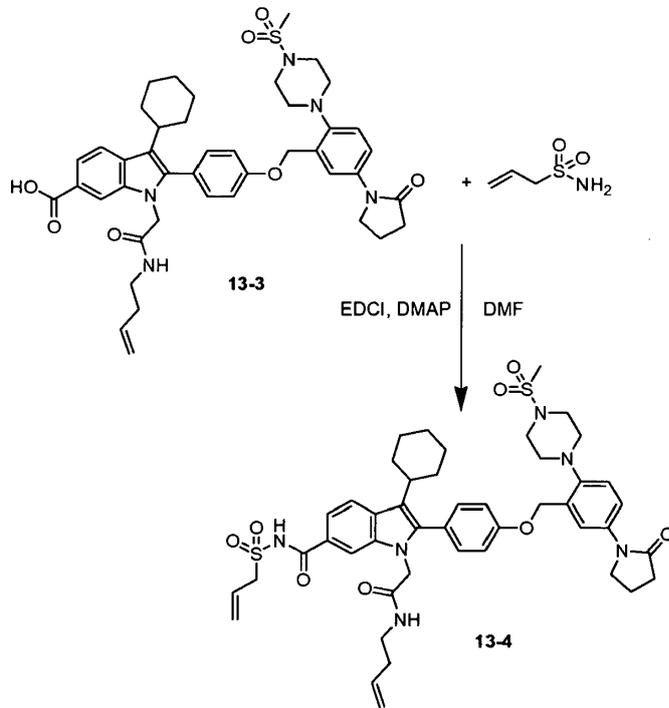
Paso B.

5 El producto deseado éster metílico del ácido 1-(but-3-enilcarbamoilmetil)-3-ciclohexil-2-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1*H*-indol-6-carboxílico **13-2** se obtuvo con un rendimiento del 83% como un polvo blanco, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **12-3** y utilizando el intermedio **13-1** en vez del intermedio **12-2**; $m/z = 796$ (M+H)⁺.

Paso C.

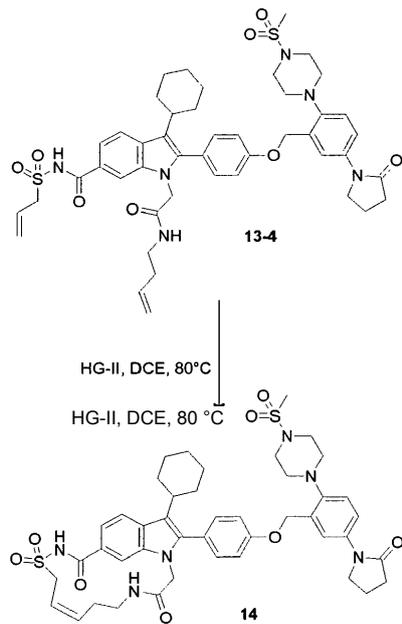
10 El producto deseado ácido 1-(but-3-enilcarbamoilmetil)-3-ciclohexil-2-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1*H*-indol-6-carboxílico **13-3** se obtuvo con un rendimiento del 99% como un polvo amarillo, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **12-4** y utilizando el intermedio **13-2** en vez del intermedio **12-3**; $m/z = 782$ (M+H)⁺.

Paso D.



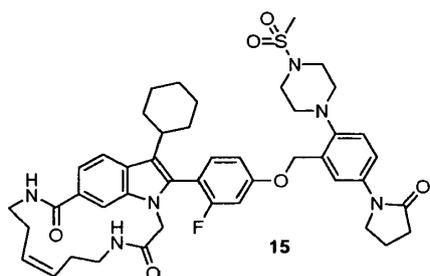
5 El producto deseado *N*-but-3-enil-2-[3-ciclohexil-2-[4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-yl)-benciloxi]fenil]-6-(prop-2-eno-1-sulfonilaminocarbonil)indol-1-il]acetamida **13-4** se obtuvo con un rendimiento del 84 % como un polvo amarillo, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **12-5** y utilizando el intermedio **13-3** en vez del intermedio **12-4**; $m/z = 886$ (M+H)⁺.

Paso E.

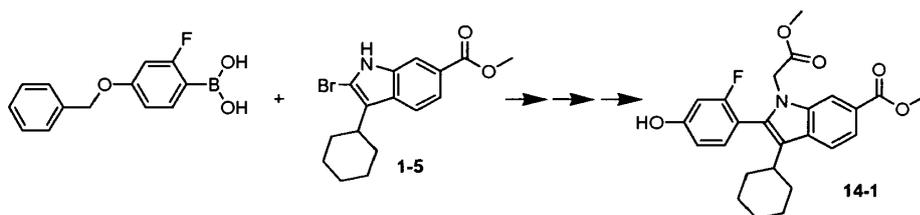


El producto deseado **14** se obtuvo con un rendimiento del 1% como un polvo gris, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **13** y utilizando el intermedio **13-4** en vez del intermedio **12-5**; $m/z = 858$ (M+H)⁺. RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.12-1.35 (m, 4H, ciclohexilo), 1.65-1.77 (m, 4H, ciclohexilo), 1.86-1.95 (m, 2H, ciclohexilo), 2.06 (ct, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂-pirrolidinona), 2.31 (m, 2H, CH₂CH=CH), 2.48 (m, 2H, CH₂-pirrolidinona), 2.57 (m, 1H, CH ciclohexilo), 2.90 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.99 (m, 4H, piperidina), 3.22 (m, 2H, CH₂NHCO), 3.29 (m, 4H, piperidina), 3.40 (m, 2H, CH₂SO₂), 3.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-pirrolidinona), 4.38 (s, 2H, CH₂CONH), 5.22 (s, 2H, CH₂O), 5.61 (m, 2H, CH=CH), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.35 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.5 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.53 (t ancho, J = 4.9 Hz, 1H, NHCO).

Ejemplo 14: **17-ciclohexil-18-[2-fluoro-4-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi]fenil]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]jicosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (15)**



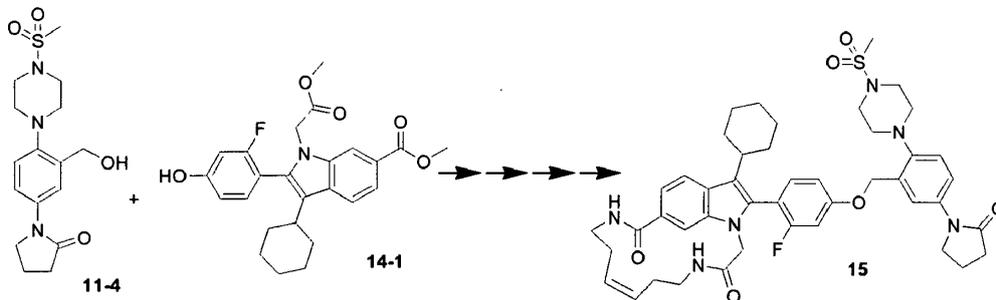
Paso A:



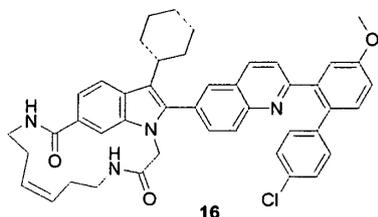
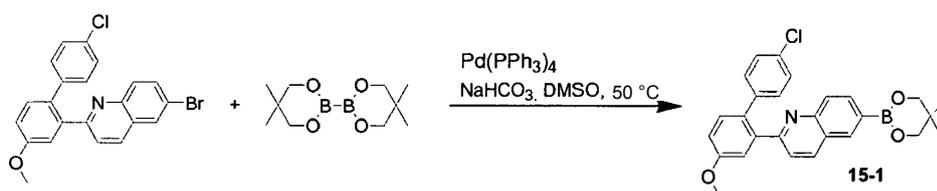
El intermedio éster metílico del ácido 3-ciclohexil-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metoxicarbonilmetil-1*H*-indol-6-carboxílico **14-1** se sintetizó siguiendo los pasos D, E y F del ejemplo 3, a partir del bromoindol **1-5** y del ácido 4-benciloxi-2-fluorofenilborónico en vez del ácido 4-benciloxibencenoborónico, y se obtuvo con un rendimiento global del 73% como un sólido amarillo; $m/z = 440$ (M+H)⁺.

Paso B.

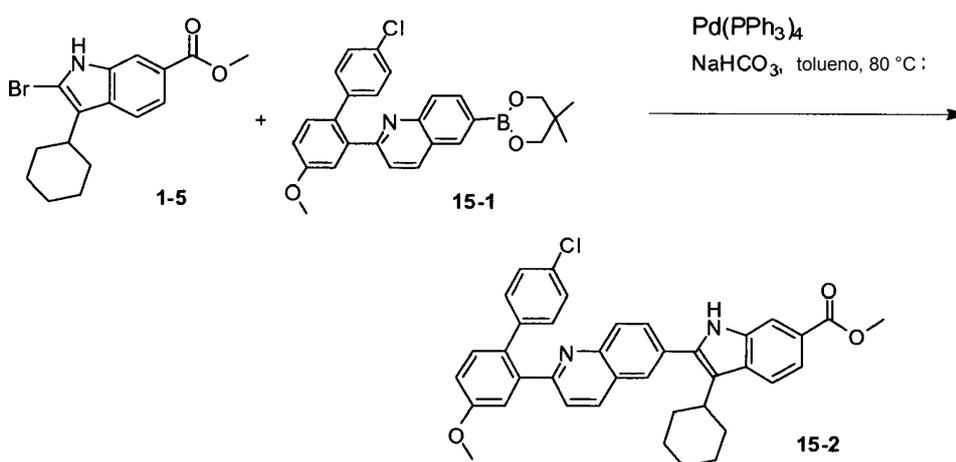
20



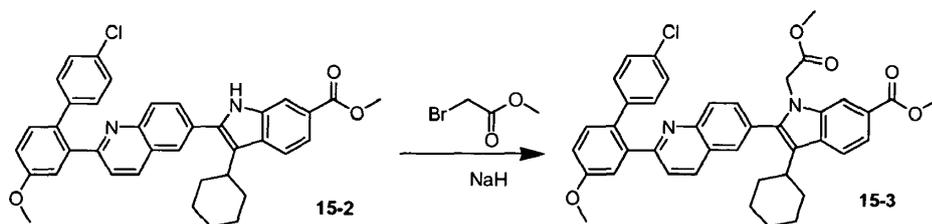
El producto deseado **15** se sintetizó siguiendo los pasos E, F, G y H del ejemplo 11, a partir de **11-4** y **14-1** en vez del intermedio **3-8**, y se obtuvo como un sólido blanquecino; $m/z = 826$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15: síntesis de 18-[2-(4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)quinolin-6-il]-17-ciclohexil-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (16)**Paso A.**

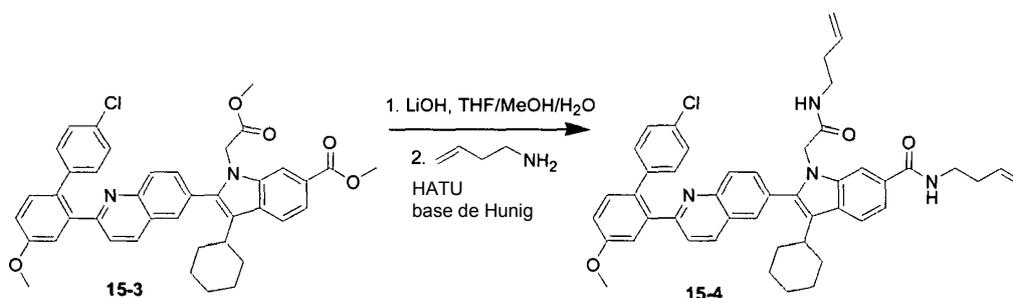
5 Una mezcla de 6-bromo-2-(4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)quinolina (200 mg, 0.473 mmol, sintetizada como se describe en WO2006/076529), bis(neopentilglicolato)diboro (127 mg, 1.2 eq), acetato de potasio (90 mg, 2 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.11 eq) en DMSO se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla de
10 reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ (5 M) y con salmuera, después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para obtener 150 mg (70%) de 2-(4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)-6-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)quinolina **15-1**; m/z = 458 (M+H⁺).

Paso B.

15 Una mezcla del intermedio **15-1** (150 mg, 0.328 mmol), intermedio **1-5** (110 mg, 1 eq), NaHCO₃ (55 mg, 2 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.11 eq) en tolueno se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró, se redisolvió con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ (5 M) y con salmuera, después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó
20 mediante TLC preparativa para obtener 100 mg (50%) de éster metílico del ácido 2-[2-(4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)quinolin-6-il]-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico **15-2**; m/z = 601 (M+H⁺).

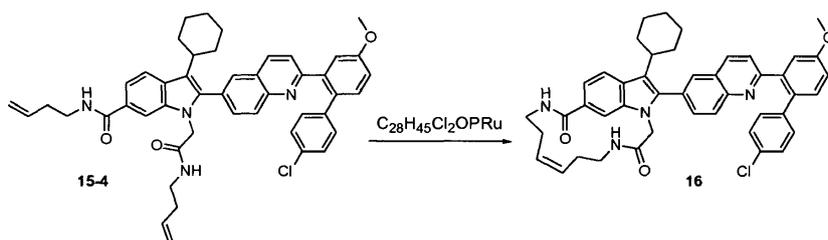
Paso C.

5 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 122 mg, 1.8 eq) a 0 °C a una mezcla del intermedio **15-2** (1.024 g, 1.7 mmol) y acetato de bromometilo (388 mg, 1.5 eq) en DMF anhidro (30 mL). Después de agitar durante 20 min a esta temperatura, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se vertió en 300 mL de agua helada. El sólido amarillo formado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂) para obtener 450 mg (39%) de éster metílico del ácido 2-[2-(4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)quinolin-6-il]-3-ciclohexil-1-metoxicarbonilmetil-1*H*-indol-6-carboxílico **15-3**; m/z = 674 (M+H⁺).

Paso D.

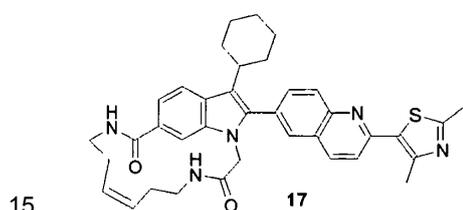
15 Se añadió una solución de LiOH (1.69 g, 59 eq) en agua (10 mL) gota a gota a una solución del intermedio **15-3** (450 mg, 0.669 mmol) en THF/metanol (1:1, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el final de la reacción (48 h), a continuación se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 6 M hasta pH 3, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 429 mg (99%) del intermedio deseado ácido bis-carboxílico como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso; m/z = 691 (M+H⁺).

25 Una mezcla del intermedio previo (350 mg, 0.544 mmol), HATU (641 mg, 3.1 eq), but-3-enilamina (86 mg, 2.23 eq) y base de Hunig (282 mg, 4 eq) en DMF anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado amarillo se filtró, se lavó con un poco de agua seguida de éter de petróleo para obtener 300 mg (73%) de but-3-enilamida del ácido 1-but-3-enilcarbamoilmetil-2-[2-(4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)quinolin-6-il]-3-ciclohexil-1*H*-indol-6-carboxílico **15-4**, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso; m/z = 752 (M+H⁺).

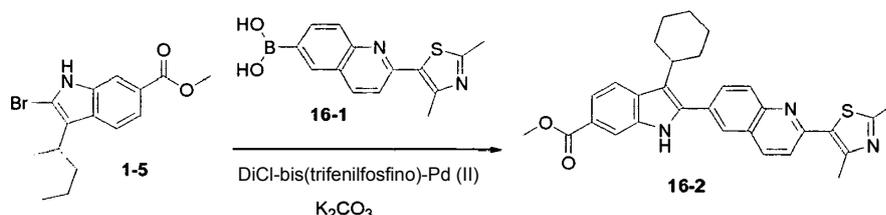
Paso E.

Se burbujeó N₂ en una solución del intermedio **15-4** (297 mg, 0.396 mmol) en dicloroetano (DCE; 300 mL) durante 2 h. A continuación, se añadió el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 1.^a generación (101 mg, 0.42 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (97.5:2.5 de CH₂Cl₂/metanol) para obtener 87 mg (30%) del producto deseado **16**; m/z = 724 (M+H⁺), RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.18-1.34 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.47 + 4.50 (s, 2H, 0.2/0.8), 5.36 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 + 7.57 (t, J = 5.6 Hz, NH), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 + 7.92 (s, 1H, 0.2/0.8), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 + 8.143 (s, 1H, 0.2/0.8), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 + 8.50 (m, 1H, NH).

Ejemplo 16: síntesis de 17-ciclohexil-18-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (17)

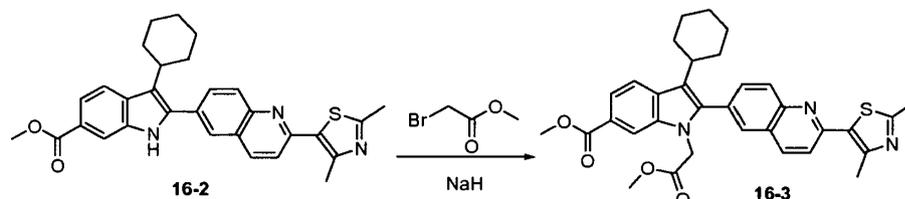


Paso A.



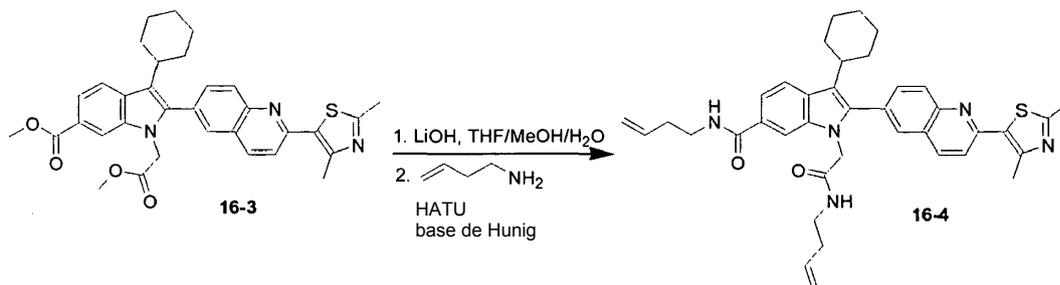
20 Se agitó una mezcla del intermedio **1-5** (4.02 g, 12 mmol), el ácido 2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolina-6-borónico **16-1** (4.58 g, 1.19 eq, sintetizado como se describe en WO2006/076529), K₂CO₃ (5.13 g, 3.1 eq) y dicloro-bis(trifenilfosfino)-Pd (II) (0.86 g, 0.10 eq) en etanol/tolueno (1:1, 80 mL) a temperatura ambiente y en atmósfera de N₂ durante la noche. Después de concentrar a presión reducida, la mezcla de reacción se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución 5 M de NaHCO₃. El precipitado amarillo obtenido se filtró y se lavó con agua seguida de isopropanol para obtener 4.13 g (67%) del éster metílico del ácido 3-ciclohexil-2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-1*H*-indol-6-carboxílico **16-2** como un sólido amarillo; m/z = 496 (M+H⁺).

Paso B.



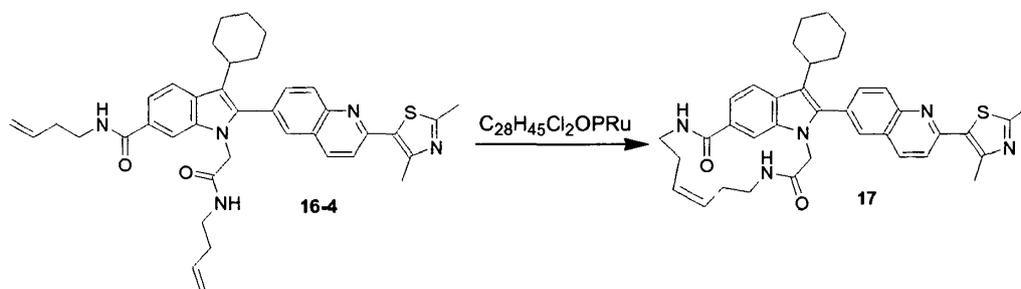
30 El intermedio **16-3** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el paso C para la síntesis del ejemplo 15, a partir del intermedio **16-2** (1.134 g, 2.29 mmol) en vez del **15-2**, para obtener 1.3 g (100%) del producto puro éster metílico del ácido 3-ciclohexil-2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-1*H*-metoxicarbonilmetil-1*H*-indol-6-carboxílico **16-3** como un sólido blanco; m/z = 568 (M+H⁺).

Paso C.



5 El intermedio **16-4** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el paso D de la síntesis del ejemplo 15, a partir de **16-3** (0.52 g, 0.917 mmol) en vez de **15-3**, para obtener 0.5 g (69%) del producto puro but-3-enilamida del ácido 1-but-3-enilcarbamoilmetil-3-ciclohexil-2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-1*H*-indol-6-carboxílico **16-4** como un sólido amarillo; $m/z = 646$ ($M+H^+$).

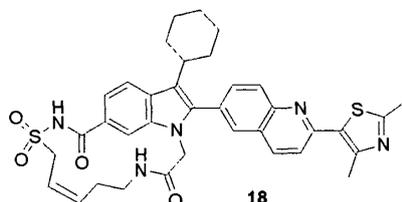
Paso D.



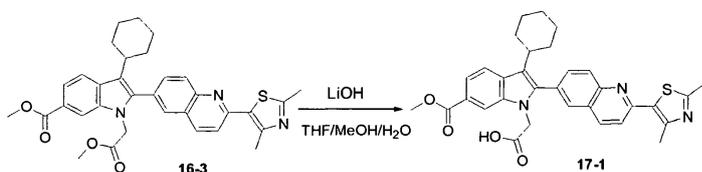
10 El compuesto final **17** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el paso E de la síntesis del ejemplo 15, a partir de **16-4** (0.41 g, 0.636 mmol) en vez de **15-4**, para obtener 0.162 g (41%) del producto puro **17**; $m/z = 618$ ($M+H^+$), RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.03-1.27 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.074 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.34 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H, Me), 2.72 (s, 3H, Me), 3.24 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.48 + 4.51 (s, 2H, 0.3/0.7), 5.36 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.44 + 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 0.3/0.7), 7.45 + 7.57 (t, $J = 5.8$ Hz, NH, rotámeros 0.3/0.7), 7.73 + 7.92 (s, 1H, 0.3/0.7), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.92 + 7.98 (dd, $J = 1.5$ Hz, 8.6 Hz, 1H, 0.3/0.7), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.31 + 8.51 (m, 1H, 0.7/0.3), 8.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 17: síntesis de 17-ciclohexil-18-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-10,10-dioxo-10 λ ⁶-tia-1,4,11-triazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-7,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (18)

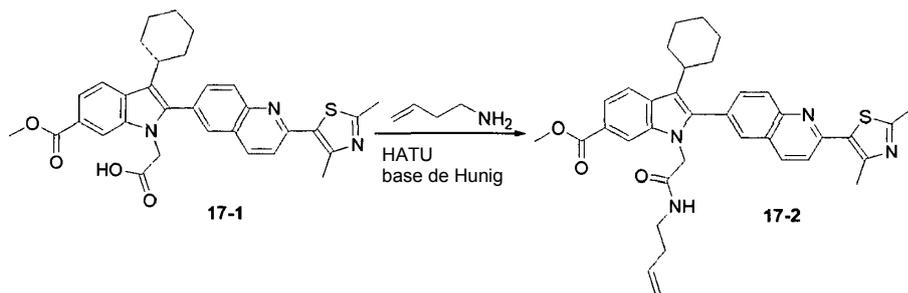


20 Paso A.



Se añadió una solución de LiOH (56%, 107 mg, 1.2 eq) en agua (6 mL) gota a gota a una solución del intermedio **16-3** (1.17 g, 2.061 mmol) en THF (100 mL) enfriada a 0 °C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta el final de la reacción (30 h), a continuación se acidificó hasta pH 4 con HCl 3 M y se concentró a presión reducida. Posteriormente, se añadió agua al residuo y el precipitado amarillo se filtró y lavó con éter de petróleo para obtener 1.09 g (95%) del éster metílico del ácido [1-carboximetil-3-ciclohexil-2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-1*H*-indol]-6-carboxílico **17-1**, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso; $m/z = 554$ ($M+H^+$).

Paso B.



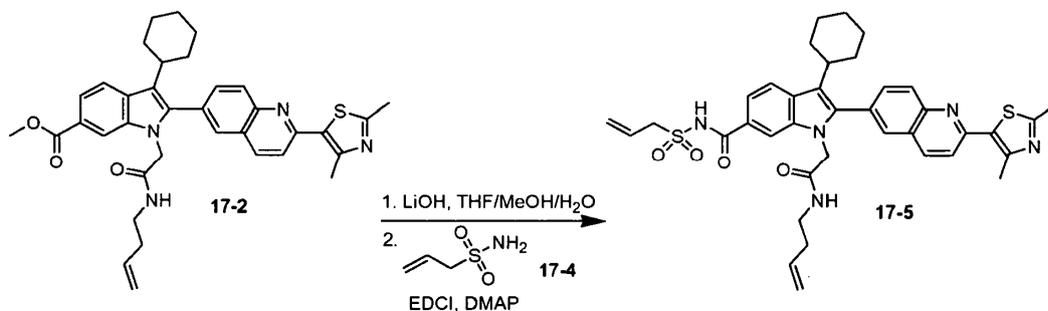
Una mezcla del intermedio previo **17-1** (506 mg, 0.915 mmol), HATU (686 mg, 1.97 eq), but-3-enilamina (83 mg, 1.1 eq) y base de Hunig (352 mg, 3 eq) en DMF anhidro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de N_2 . Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua, y el precipitado se filtró, se lavó con agua y heptano para obtener 457 mg (82%) del producto deseado éster metílico del ácido 1-(3-butenilcarbamoilmetil)-3-ciclohexil-2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-1*H*-indol-6-carboxílico **17-2** como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso; $m/z = 607$ ($M+H^+$).

Paso C.



Se burbujeó NH_3 gaseoso en una solución de cloruro de prop-2-ene-1-sulfonilo **17-3** (5 g, 35.56 mmol) en THF anhidro a 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C, después se filtró en sílice (en caliente) y se lavó con acetato de etilo caliente. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se cristalizó en pentano para obtener 4 g (93%) del producto deseado amida del ácido prop-2-ene-1-sulfónico **17-4** como un sólido blanco; $m/z = 122$ ($M+H^+$).

Paso D.

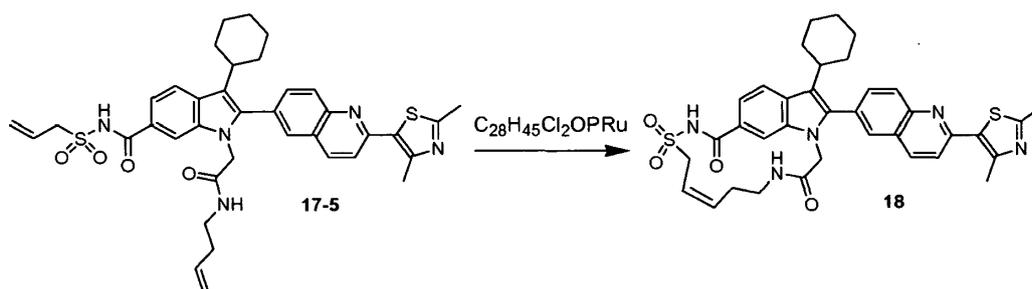


Se añadió una solución de NaOH (3.05 g, 100 eq) en agua (5 mL) a temperatura ambiente a una solución del intermedio **17-2** (457 mg, 0.754 mmol) en THF/metanol (1:1, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el final de la reacción (24 h), después se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 6 M hasta pH 3 con agitación vigorosa. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter de

petróleo para obtener 409 mg (91%) del intermedio deseado como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso; $m/z = 593$ ($M+H^+$).

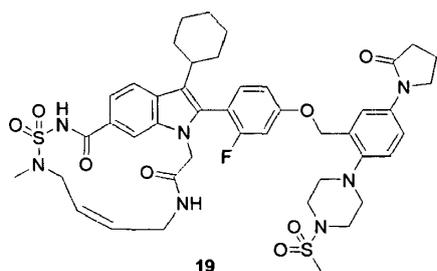
- 5 Se agitó una mezcla del intermedio previo (404 mg, 0.682 mmol), EDCI (224 mg, 1.7 eq), **17-4** (167 mg, 2 eq) y DMAP (150 mg, 1.8 eq) en DMF anhidro (10 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y THF varias veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Tras recristalizar en CH_2Cl_2 /éter dietílico, se obtuvieron 268 mg (56%) de *N*-but-3-enil-2-[3-ciclohexil-2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)quinolin-6-il]-6-(prop-2-eno-1-sulfonilaminocarbonil)indol-1-il]-acetamida **17-5** como un sólido amarillo; $m/z = 696$ ($M+H^+$).

Paso E.

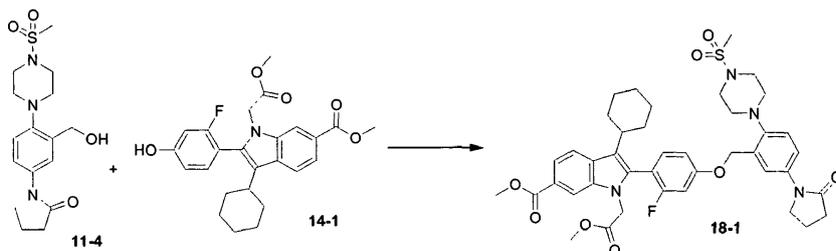


- 15 Se burbujeó N_2 en una solución del intermedio **17-5** (260 mg, 0.373 mmol) en DCE (400 mL) durante 2 h. A continuación, se añadió el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 1.^a generación (45 mg, 0.2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (95:5 de CH_2Cl_2 /metanol) para obtener el producto deseado **18** como un polvo gris después de recristalizar en CH_2Cl_2 /éter isopropílico; $m/z = 668$ ($M+H^+$), RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 1.20-1.30 (m, 3H), 1.63-1.93 (m, 9H), 2.34 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.64 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.73-8.12 (m, 6H), 8.47 (s ancho, 1H, NHCO), 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 11.47 (s ancho, 1H, N HSO_2).

Ejemplo 18: síntesis de 17-ciclohexil-18-(2-fluoro-4-(2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benciloxi)fenil)-9-metil-10,10-dioxo-10 λ^6 -tia-1,4,9,11-tetraazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-6,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (19)



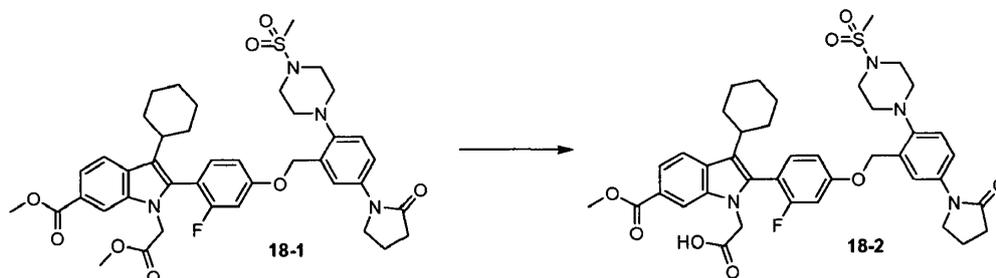
25 Paso A.



El intermedio **18-1** se sintetizó siguiendo el paso E del ejemplo 11, a partir de **11-4** y **14-1** en vez del intermedio **3-8**,

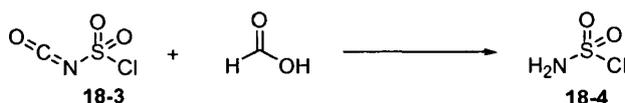
con un rendimiento del 68%; $m/z = 775 (M+H)^+$.

Paso B



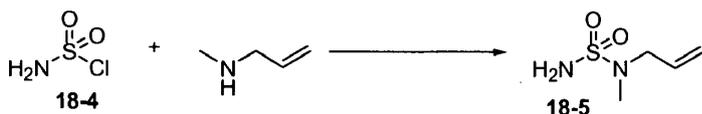
5 Se añadió una solución de LiOH (40 mg, 1.1 eq) en agua (6 mL) gota a gota a una solución del intermedio **18-1** (1.19 g, 1.534 mmol) en 1:1 de THF/metano, enfriada a 0 °C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y después a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 4 con HCl 3 M y se extrajo con THF. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 1.04 g (89%) del producto deseado **18-2** como una espuma amarilla; $m/z = 761 (M+H)^+$.

10 Paso C



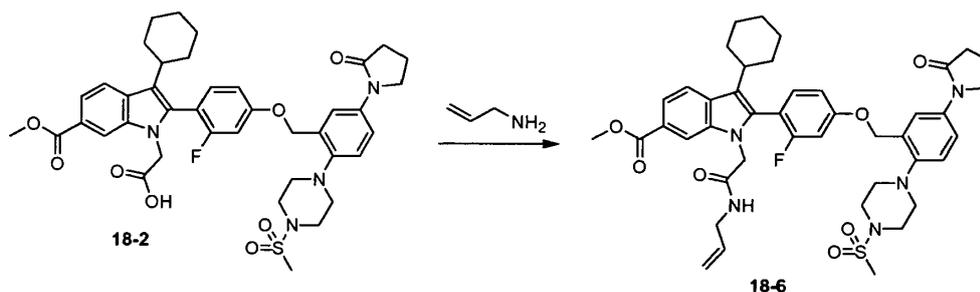
15 Se añadió ácido fórmico (1.626 g, 35.3 mmol) a isocianato de clorosulfonilo **18-3** (5 g, 1 eq) en un matraz agitado y enfriado. A continuación, se añadió tolueno anhidro (12 mL) a la mezcla de reacción y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para obtener 4.08 g del producto deseado **18-4** como un sólido blanco.

Paso D



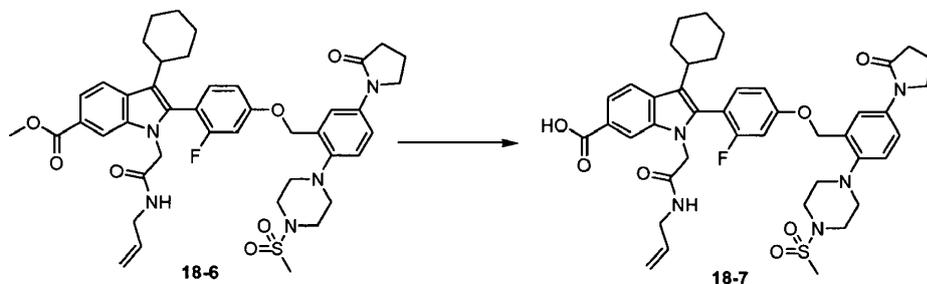
20 Se añadió cloruro de sulfamoilo **18-4** (4.08 g, 35.3 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C gota a gota a *N*-metilprop-2-en-1-amina (7.53 g, 106 mmol) en THF (55 mL). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, a continuación se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando 9:1 de diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2.64 g (50%) del producto deseado **18-5** como un sólido amarillo; $m/z = 151 (M+H)^+$.

Paso E



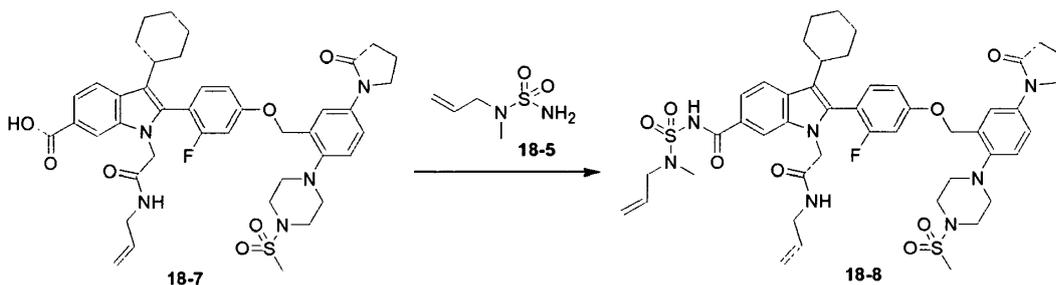
5 El intermedio éster metílico del ácido 1-alilcarbamoilmetil-3-ciclohexil-2-(2-fluoro-4-(2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi)fenil)-1*H*-indol-6-carboxílico **18-6** se obtuvo con un rendimiento del 82 % (351 mg) como un polvo blanco, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **12-3**, utilizando el intermedio **18-2** (407 mg, 0.535 mmol) en vez del intermedio **12-2** y alliamina (43 mg) en vez de but-3-enilamina; $m/z = 800$ (M+H)⁺.

Paso F



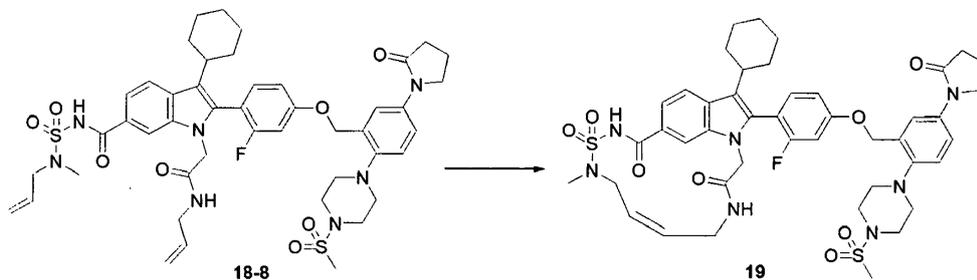
10 El intermedio ácido 1-alilcarbamoilmetil-3-ciclohexil-2-(2-fluoro-4-(2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)enciloxi)fenil)-1*H*-indol-6-carboxílico **18-7** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (351 mg), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **12-4** y utilizando el intermedio **18-6** (351 mg, 0.439 mmol) en vez del intermedio **12-3**; $m/z = 786$ (M+H)⁺.

Paso G



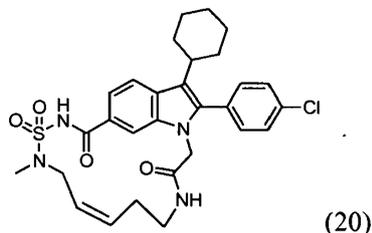
15 El intermedio **18-8** se sintetizó con un rendimiento del 69% (200 mg, 0.218 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **12-5**, utilizando el intermedio **18-7** en vez del intermedio **12-4** y el intermedio **18-5** en vez de prop-2-en-1-sulfonamida; $m/z = 919$ (M+H)⁺.

Paso H

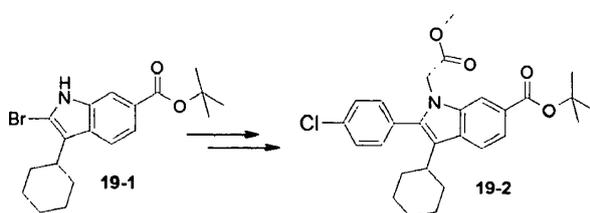


20 El producto deseado **19** se sintetizó a partir del intermedio **18-8**, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **3** y utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación en vez del catalizador de 1.^a generación; $m/z = 891$ (M+H)⁺.

Ejemplo 19: síntesis de 19-(4-clorofenil)-18-ciclohexil-10-metil-11,11-dioxo-11λ⁶-tia-1,4,10,12-tetraazatriciclo[12.5.2.0^{17,20}]henicosa-7,14(21),15,17(20),18-pentaeno-3,13-diona (20)

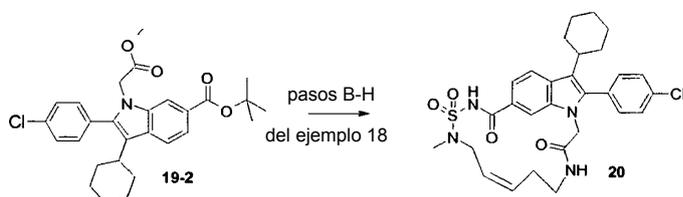


Paso A



- 5 El compuesto **19-2** se sintetizó siguiendo los pasos E y F utilizados en el ejemplo 1, utilizando el bromoindol **19-1** (sintetizado como se describe en US2007270405 A1) en vez del compuesto **1-5** y el ácido 4-clorofenilborónico en vez del ácido 3-furanborónico, y se obtuvo como un polvo blanco, $m/z = 410 (M+H)^+$ (60% de rendimiento).

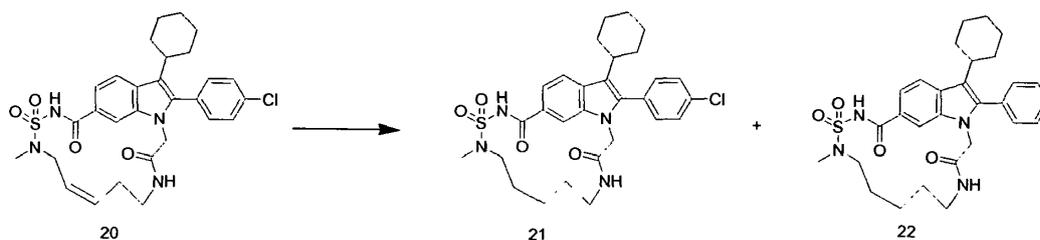
Paso B



- 10 El compuesto **20** se sintetizó de una forma similar al compuesto **19**, siguiendo los pasos B-H del ejemplo 18, con las siguientes modificaciones:
- en el paso B, se utilizó el compuesto **19-2** en vez del compuesto **18-1**;
 - en el paso E, se utilizó but-3-enilamina en vez de alilamina;
 - en el paso F, se utilizó una mezcla de TFA y DCM en vez de hidróxido de litio.
- 15 El compuesto **20** se obtuvo como una mezcla de isómeros E/Z en una proporción de 14/86, $m/z = 570 (M+H)^+$. ¹H RMN CDCl₃ : 1.25-1.32 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 6H), 2.2 (s, 2H), 2.6-2.75 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 5.65-5.75 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.5-7.55 (m, 4H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.8 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 9.6 (s, 1H).

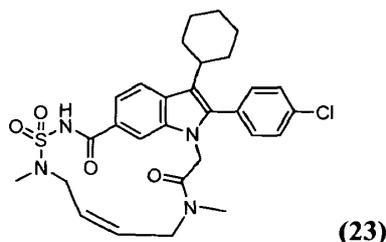
Ejemplo 20: síntesis de 19-(4-clorofenil)-18-ciclohexil-10-metil-11,11-dioxo-11λ⁶-tia-1,4,10,12-tetraazatriciclo[12.5.2.0^{17,20}]henicosa-14(21),15,17(20),18-tetraeno-3,13-diona (21) y 18-ciclohexil-10-metil-11,11-dioxo-19-fenil-11λ⁶-tia-1,4,10,12-tetraazatriciclo[12.5.2.0^{17,20}]henicosa-14(21),15,17(20),18-tetraeno-3,13-diona (22)

20



El compuesto **(20)** (140 mg, 0.246 mmol) se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se hidrogenó en Pd/C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (mezcla de DCM y acetato de etilo como eluyente) y después mediante HPLC para obtener 79 mg del compuesto **(21)**, $m/z = 572$ (M+H)⁺, ¹H RMN CDCl₃: 1.25-1.32 (m, 4H), 1.4-1.5 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 8H), 2.5-2.6 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.3 (m, 4H), 4.6 (s, 2H), 6.25 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 10 (s, 1H), y 10 mg del compuesto **(22)**, $m/z = 537$ (M+H)⁺, ¹H RMN CDCl₃: 1.25-1.32 (m, 4H), 1.4-1.5 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 8H), 2.5-2.6 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.3 (m, 4H), 4.6 (s, 2H), 6.25-6.3 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 9.7 (s, 1H).

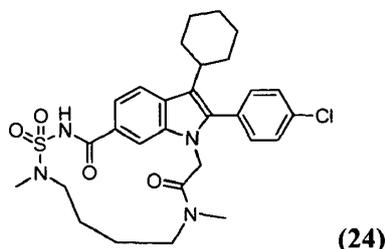
Ejemplo 21: síntesis de 18-(4-clorofenil)-17-ciclohexil-4,9-dimetil-10,10-dioxo-10λ⁶-tia-1,4,9,11-tetraazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-6,13(20),14,16(19),17-pentaeno-3,12-diona (23)



El compuesto **23** se sintetizó de una forma similar al compuesto **19**, siguiendo los pasos B-H del ejemplo 18, con las siguientes modificaciones:

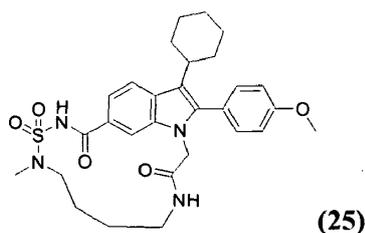
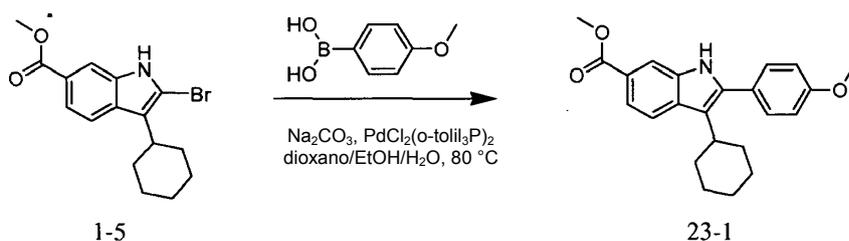
- en el paso B, se utilizó el compuesto **19-2** en vez del compuesto **18-1**;
- en el paso F, se utilizó una mezcla de TFA y DCM en vez de hidróxido de litio.

Ejemplo 22: síntesis de 18-(4-clorofenil)-17-ciclohexil-4,9-dimetil-10,10-dioxo-10λ⁶-tia-1,4,9,11-tetraazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-13(20),14,16(19),17-tetraeno-3,12-diona (24)

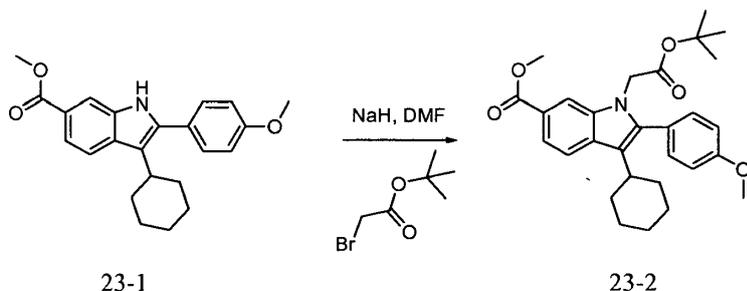


El compuesto **(24)** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20 y se obtuvo con un rendimiento del 12%, $m/z = 572$ (M+H)⁺.

Ejemplo 23: síntesis de 17-ciclohexil-18-(4-metoxifenil)-9-metil-10,10-dioxo-10λ⁶-tia-1,4,9,11-tetraazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-13(20),14,16(19),17-tetraeno-3,12-diona (25)

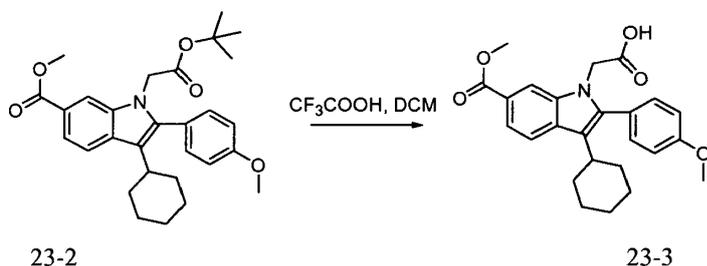
**Paso A**

- 5 Se añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (3.39 g, 1.5 eq), carbonato de sodio (4.73 g, 3 eq) y dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (1.172 g, 0.1 eq) a una solución agitada del derivado de indol **1-5** (5 g, 14.87 mmol) en una mezcla 1/1/1 de dioxano/etanol/agua (75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se añadió acetato de etilo. El precipitado resultante y el filtrado se analizaron por separado. El precipitado se filtró y se redisolvió en acetato de etilo caliente. Después de filtrar, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 1.2 g del compuesto deseado **23-1**. El primer filtrado se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó en DCM para obtener un segundo lote del compuesto deseado **23-1** (3.33 g). En total, se obtuvieron 4.53 g (84% de rendimiento) del compuesto deseado, $m/z = 364$ (M+H)⁺.

15 **Paso B**

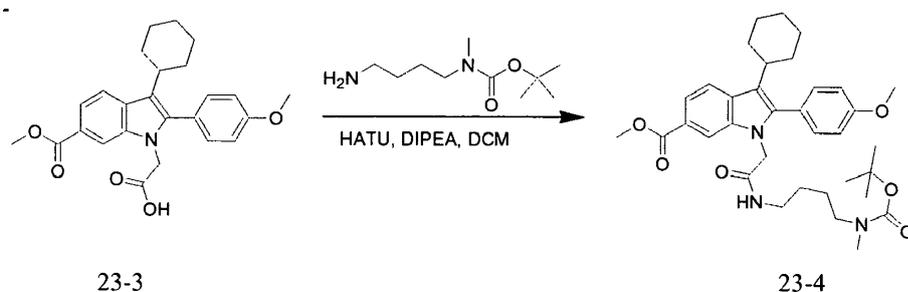
- 20 Se añadió hidruro de sodio (0.502 g, 1.2 eq, al 60% en aceite) a una solución agitada del intermedio **23-1** (3.8 g, 10.46 mmol) en DMF anhidro (50 mL). Después de 5 minutos, se añadió éster tert-butílico del ácido bromoacético (2.447 g, 1.2 eq). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 200 mL de agua fría. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. Este residuo y el precipitado anterior se combinaron para obtener 5 g del compuesto deseado **23-2**, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso, $m/z = 478$ (M+H)⁺.

Paso C



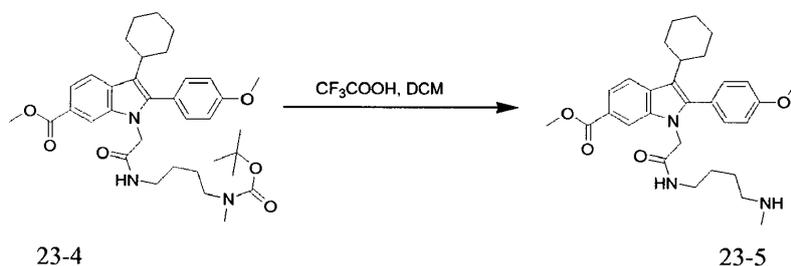
Se añadió ácido trifluoroacético (19.29 mL, 20 eq) a una solución del intermedio **23-2** (5 g, 10.46 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 4.49 g (82%) del compuesto deseado **23-3**, $m/z = 422$ (M+H)⁺.

Paso D

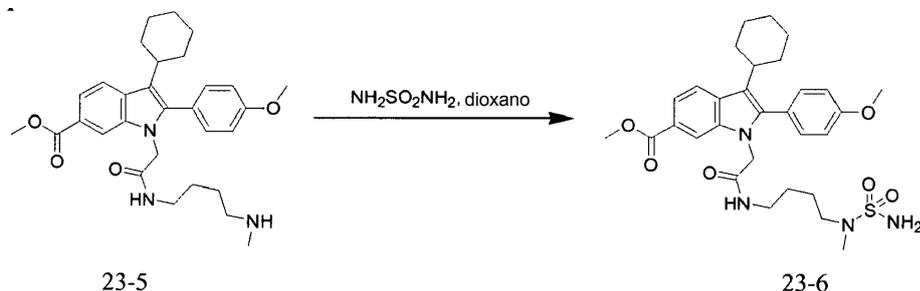


Se agitó una solución del intermedio **23-3** (0.5 g, 1.186 mmol), éster *tert*-butílico del ácido (4-aminobutil)metilcarbámico (0.312 g, 1.3 eq), HATU (0.677 g, 1.5 eq) y DIPEA (0.23 g, 1.5 eq) en DCM a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (de DCM a 1/1 de DCM/acetato de etilo) para obtener 0.455 g (64% de rendimiento) del producto deseado **23-4**, $m/z = 606$ (M+H)⁺.

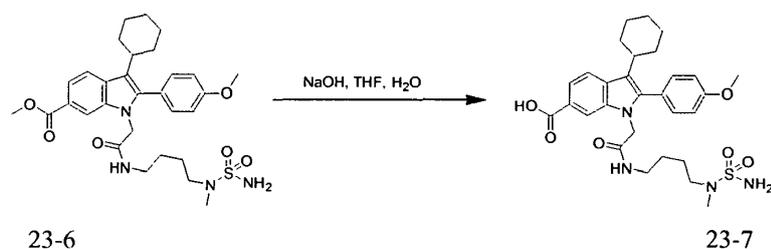
Paso E



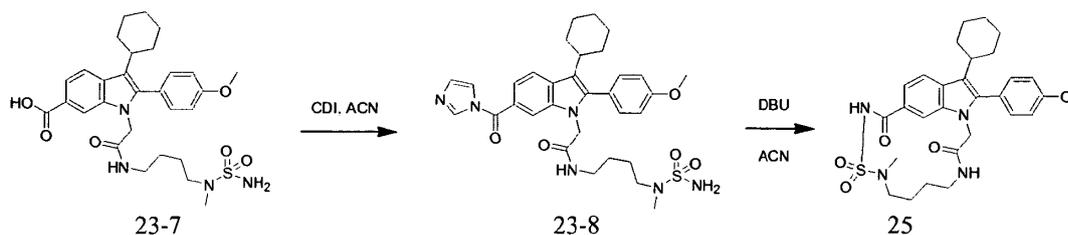
Se añadió ácido trifluoroacético (0.55 mL, 10 eq) a una solución del compuesto **23-4** (0.455 g, 0.735 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se redisolvió en DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio seguida de agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 0.351 g (94%) del compuesto deseado **23-5**, $m/z = 506$ (M+H)⁺.

Paso F

5 Se calentó una mezcla del compuesto **23-5** (0.351 g, 0.694 mmol) y sulfamida (0.200 g, 3 eq) en dioxano (7 mL) a 100 °C en un microondas durante 40 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en DCM. El precipitado de la sulfamida en exceso se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para obtener 0.335 g (83% de rendimiento) del producto deseado **23-6**, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso, $m/z = 585$ (M+H)⁺.

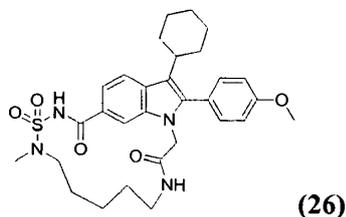
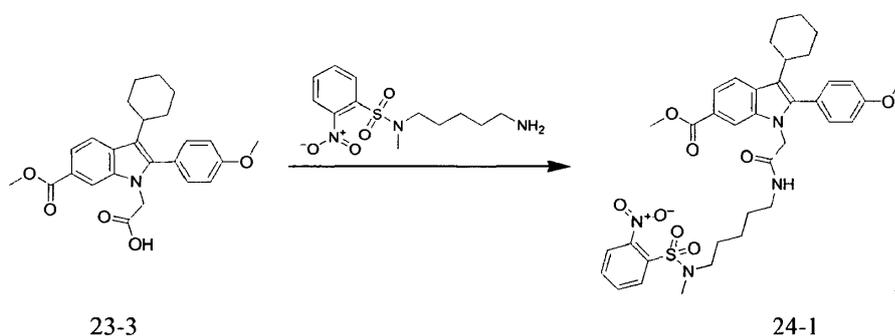
Paso G.

10 Una mezcla del éster metílico **23-6** (0.327 g, 0.559 mmol) y NaOH (2 mL, solución acuosa al 50% p/p) en THF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl 3N hasta pH 0-1 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 0.28 g (88% de rendimiento) del producto deseado **23-7**, $m/z = 571$ (M+H)⁺.

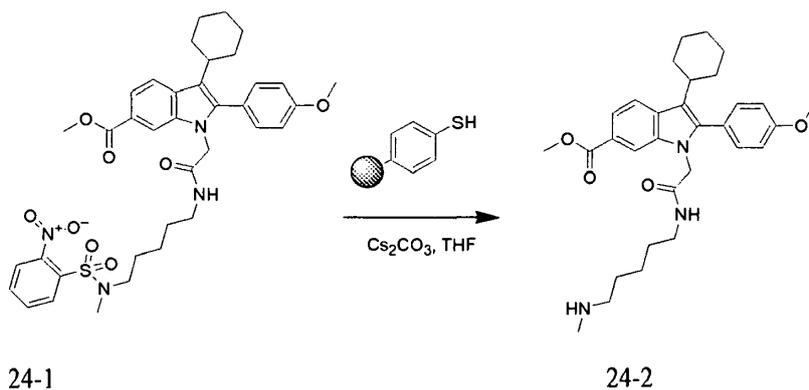
Paso H

15 Una solución del compuesto **23-7** (0.26 g, 0.456 mmol) y CDI (0.222 g, 3 eq) en CH₃CN se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa del compuesto acilimidazólico **23-8**. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de acetato de etilo respecto a CH₃CN) para obtener 77 mg de 23-8. Posteriormente, este intermedio se redisolvió en CH₃CN (10 mL) y se añadió DBU (41.5 mg, 2.2 eq). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió ácido acético (2 gotas) y la mezcla de reacción se concentró. Tras purificar mediante cromatografía flash (gradiente de acetato de etilo a 7/3 de acetato de etilo/CH₃CN), se obtuvieron 16 mg del producto deseado **25**, $m/z = 553$ (M+H)⁺. RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.10-1.46 (5H, m), 1.59-1.82 (5H, m), 1.82-2.05 (4H, m), 2.63 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.43 (1H, s ancho).

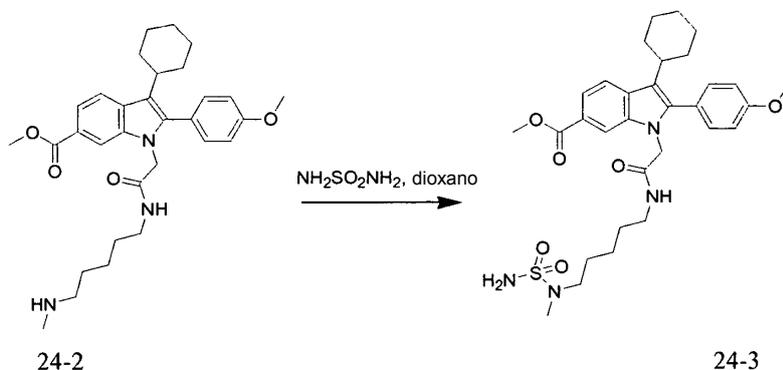
20

Ejemplo 24: síntesis de 18-ciclohexil-19-(4-metoxifenil)-10-metil-11,11-dioxo-11 λ ⁶-tia-1,4,10,12-tetraazatriciclo[12.5.2.0^{17,20}]henicosa-14(21),15,17(20),18-tetraeno-3,13-diona (26)**Paso A**

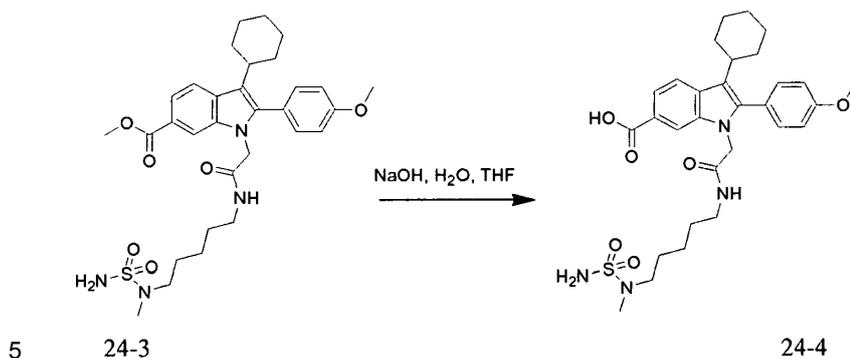
- 5 Una solución del compuesto **23-3** (0.5 g, 1.186 mmol), *N*-(5-aminopentil)-*N*-metil-2-nitrobenzenosulfonamida (0.786 g, 2.2 eq), sintetizada como se describe en el ejemplo 29, HATU (1.128 g, 2.5 eq) y DIPEA (0.537 g, 3.5 eq) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de heptano a DCM a acetato de etilo) para obtener 0.585 g (70% de rendimiento) del producto deseado **24-1**, $m/z = 705$ (M+H)⁺.

10 Paso B

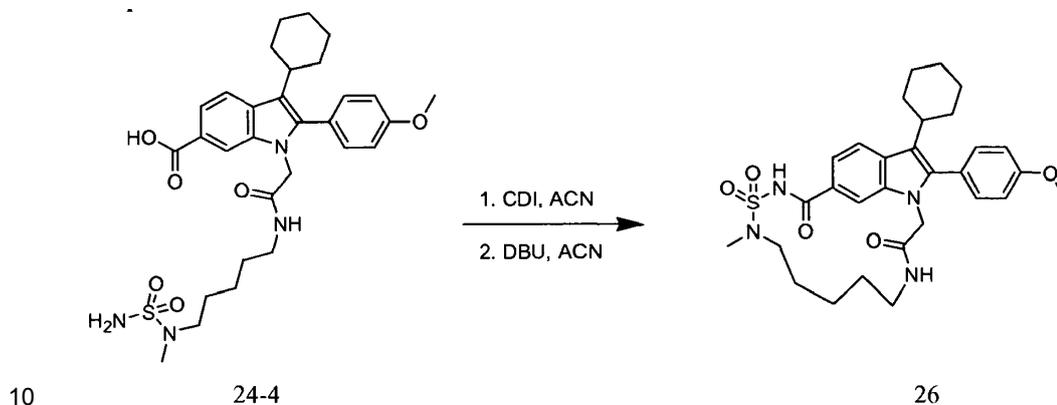
- 15 Una mezcla del compuesto **24-1** (0.58 g, 0.823 mmol), carbonato de cesio (0.402 g, 1.5 eq) y una resina PS-tiofenol (1.3 eq, 1.4 mmol/g) en THF se agitó durante la noche. Posteriormente, la resina se eliminó por filtración y se añadieron más carbonato de cesio (0.402 g, 1.5 eq) y resina PS-tiofenol (1.3 eq, 1.4 mmol/g). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante un método de captura y liberación, utilizando una columna MP-TsOH SPE para obtener 0.3 g (70% de rendimiento) del producto deseado **24-2**, $m/z = 520$ (M+H)⁺.

Paso C

El producto deseado **24-3** se obtuvo con un rendimiento del 97% siguiendo el procedimiento descrito en el paso F del ejemplo 23, utilizando el compuesto **24-2** (0.290 g, 0.558 mmol) en vez del compuesto **23-5**, $m/z = 599$ (M+H)⁺.

Paso D

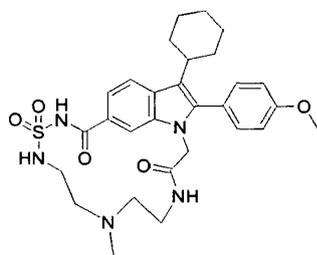
El producto deseado **24-4** se obtuvo con un rendimiento del 99% siguiendo el procedimiento descrito en el paso G del ejemplo 23, utilizando el éster metílico **24-3** (0.340 g, 0.558 mmol) en vez del éster metílico **23-6**, $m/z = 585$ (M+H)⁺.

Paso E

El producto deseado **26** se obtuvo con un rendimiento del 31% siguiendo el procedimiento descrito en el paso H del ejemplo 23, utilizando el intermedio **24-4** (0.328 g, 0.558 mmol) en vez del **23-7**, $m/z = 567$ (M+H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO-*d*₆): 1.10-1.62 (9H, m), 1.62-1.82 (5H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.01-3.20 (4H, m), 3.83 (3H, s),

4.42 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J ≈ 8 Hz), 7.70 (1H, d, J ≈ 8 Hz), 7.90 (1H, s), 8.36 (1H, s ancho).

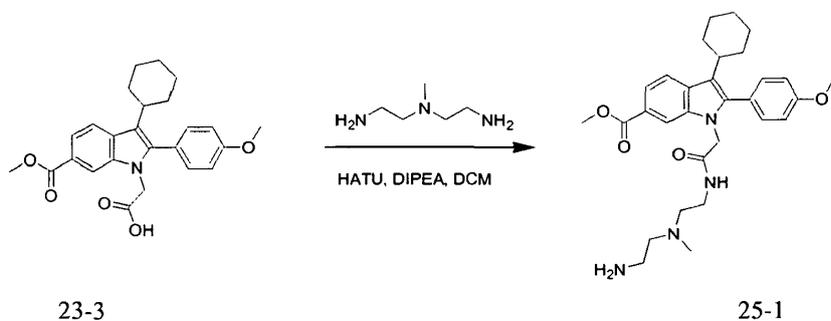
Ejemplo 25: síntesis de 18-ciclohexil-19-(4-metoxifenil)-7-metil-11,11-dioxo-11λ⁶-tia-1,4,7,10,12-pentaazatriciclo[12.5.2.0^{17,20}]henicosa-14(21),15,17(20),18-tetraeno-3,13-diona (27)



5

(27)

Paso A

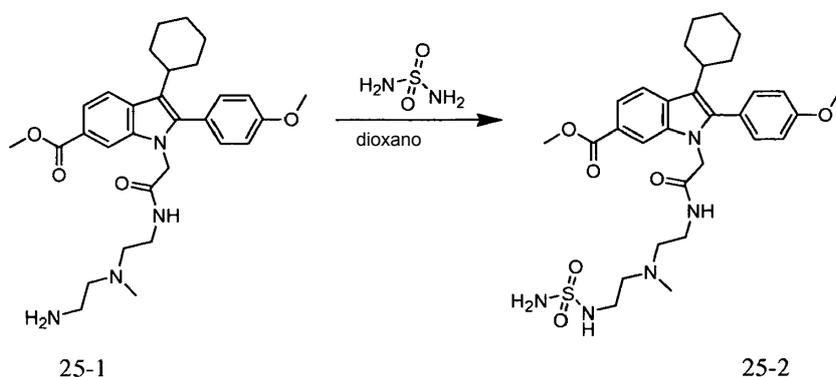


23-3

25-1

10 Una solución del compuesto **23-3** (0.5 g, 1.186 mmol), *N*1-(2-aminoetil)-*N*1-metiletano-1,2-diamina (0.695 g, 5 eq), HATU (0.677 g, 1.5 eq) y DIPEA (0.23 g, 1.5 eq) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo a 8/2 de acetato de etilo/NH₃ en MeOH) para obtener 0.120 g (19% de rendimiento) del producto deseado **25-1**, *m/z* = 521 (M+H)⁺.

15 **Paso B**

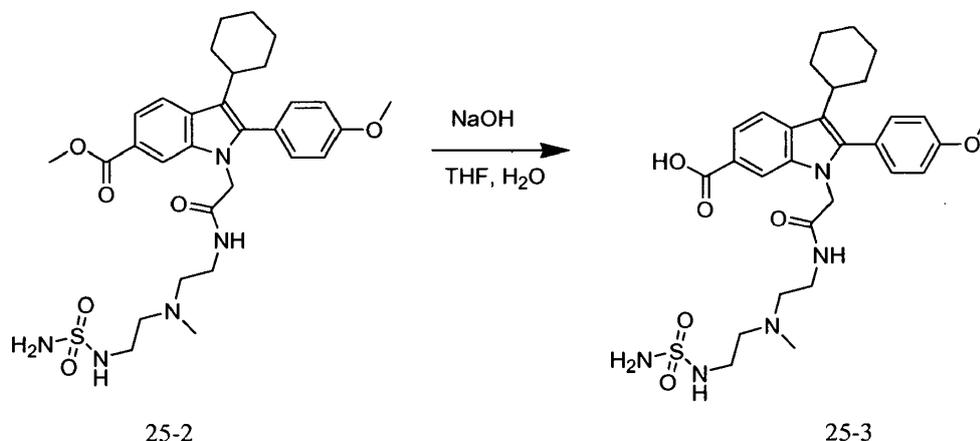


25-1

25-2

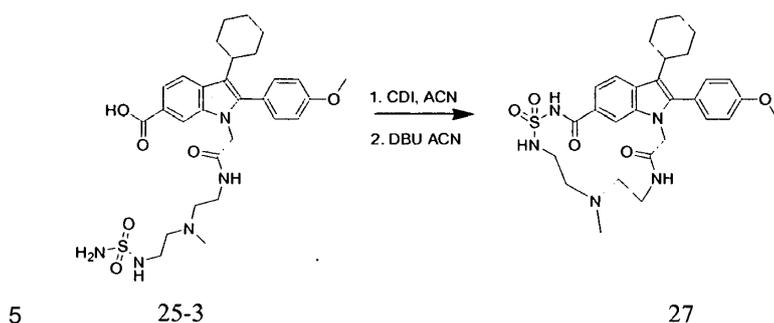
El producto deseado **25-2** se obtuvo con un rendimiento del 49% siguiendo el procedimiento descrito en el paso F del ejemplo 23, utilizando el compuesto **25-1** (0.240 g, 0.461 mmol) en vez del compuesto **23-5**, *m/z* = 600 (M+H)⁺.

Paso C



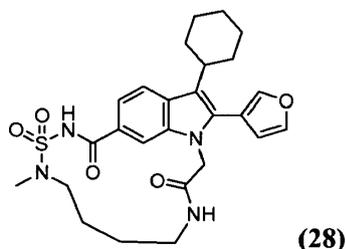
El producto deseado **25-3** se obtuvo con un rendimiento del 21% siguiendo el procedimiento descrito en el paso G del ejemplo 23, utilizando el éster metílico **25-2** (0.060 g, 0.1 mmol) en vez del éster metílico **23-6**, $m/z = 586$ (M+H)⁺.

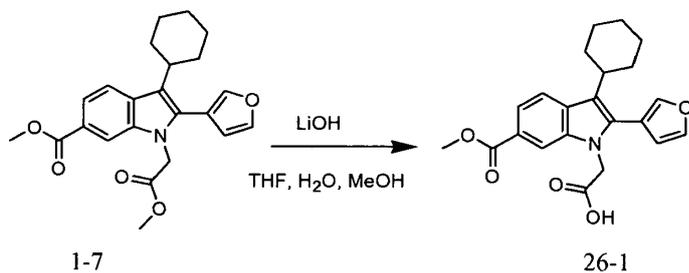
Paso D



El producto deseado (**27**) se obtuvo con un rendimiento del 11% siguiendo el procedimiento descrito en el paso H del ejemplo 23, utilizando el intermedio **25-3** en vez del **23-7**, $m/z = 568$ (M+H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO-*d*₆): 1.10-1.40 (4H, m), 1.54-1.82 (6H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.61-2.70 (2H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.57 (1H, s), 3.83 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.99-5.13 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (1H, s), 8.46-8.60 (1H, m).

Ejemplo 26: síntesis de 17-ciclohexil-18-furan-3-il-9-metil-10,10-dioxo-10λ⁶-tia-1,4,9,11-tetraazatriciclo[11.5.2.0^{16,19}]icosa-13(20),14,16(19),17-tetraeno-3,12-diona (28)

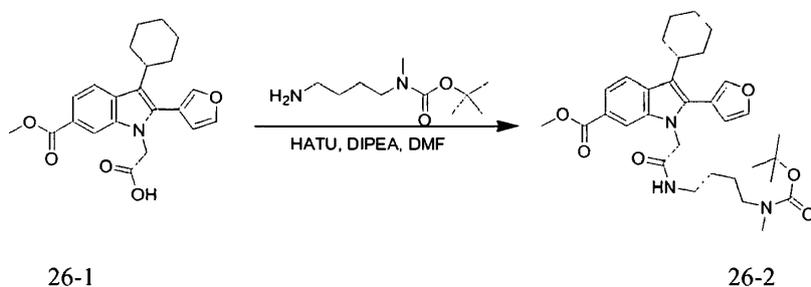


Paso A

El compuesto deseado **26-1** se obtuvo con un rendimiento del 82% siguiendo el procedimiento descrito en el paso A del ejemplo 12, utilizando el intermedio **1-7** en vez de **10-9**, $m/z = 382$ (M+H)⁺.

Paso B

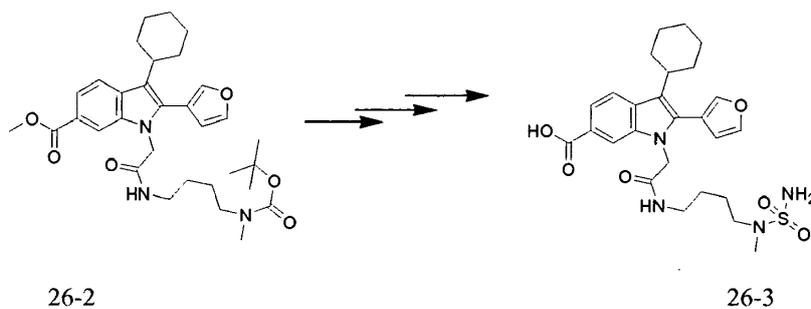
5



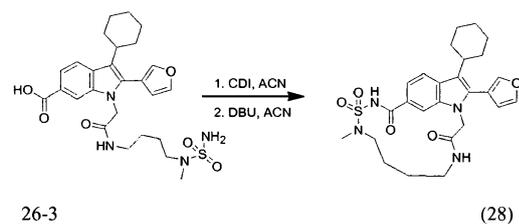
El compuesto deseado **26-2** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el paso D del ejemplo 23, utilizando el intermedio **26-1** en vez del intermedio **23-3**, $m/z = 566$ (M+H)⁺,

Paso C

10



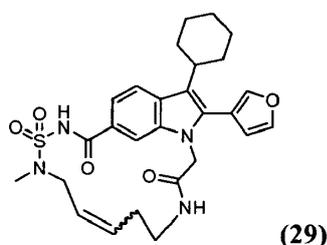
El compuesto deseado **26-3** se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos en los pasos E, F y G del ejemplo 23, utilizando el intermedio **26-2** en vez del intermedio **23-4**, $m/z = 531$ (M+H)⁺.

Paso D

El producto deseado (28) se obtuvo con un rendimiento del 9% siguiendo el procedimiento descrito en el paso H del ejemplo 23, utilizando el intermedio **26-3** en vez de **23-7**, $m/z = 513$ (M+H)⁺. ¹H RMN, DMSO-*d*₆: δ 1.42-1.21 (m, 5H), 1.82-1.62 (m, 5H), 2.00-1.81 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 1H), 3.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.59 (d, 8.25 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.55 (s ancho, 1H).

5

Ejemplo 27: síntesis de 18-ciclohexil-19-furan-3-il-10-metil-11,11-dioxo-11λ⁶-tia-1,4,10,12-tetraazatriciclo[12.5.2.0^{17,20}]henicosa-7,14(21),15,17(20),18-pentaeno-3,13-diona (29)



El producto deseado (29) se sintetizó de una forma similar al compuesto **19**, siguiendo los pasos B-H del ejemplo 18, con las siguientes modificaciones:

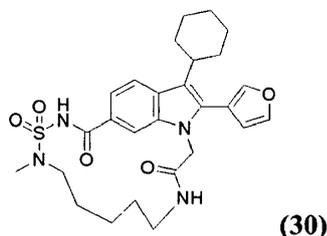
10

- en el paso B, se utilizó el intermedio **1-7** en vez del compuesto **18-1**
- en el paso E, se utilizó but-3-enilamina en vez de alilamina.

El compuesto (29) se obtuvo como una mezcla de isómeros E/Z, $m/z = 525$ (M+H)⁺.

Ejemplo 28: síntesis de 18-ciclohexil-19-furan-3-il-10-metil-11,11-dioxo-11λ⁶-tia-1,4,10,12-tetraazatriciclo[12.5.2.0^{17,20}]henicosa-14(21),15,17(20),18-tetraeno-3,13-diona (30)

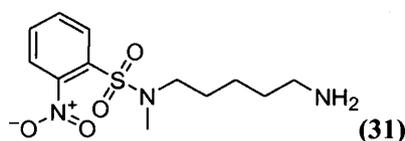
15



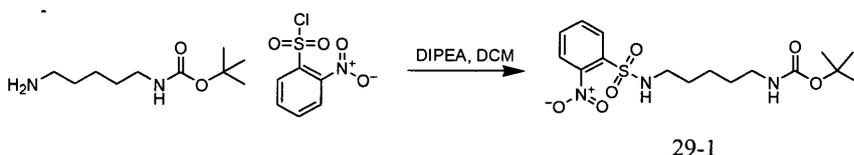
El producto deseado (30) se obtuvo con un rendimiento del 81% siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20, $m/z = 527$ (M+H)⁺.

Ejemplo 29: síntesis de N-(5-aminopentil)-N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida (31)

20

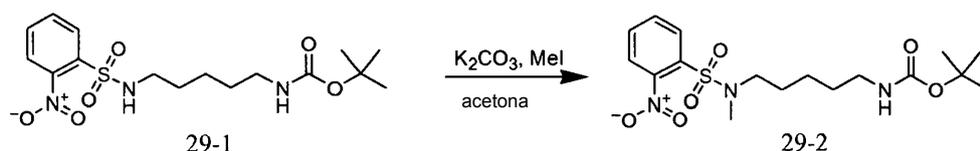


Paso A



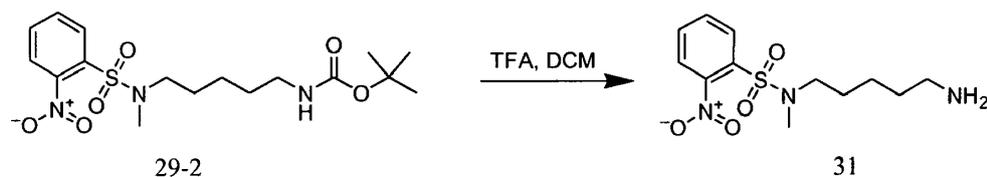
Se añadieron cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (1.15 g, 1.05 eq) y DIPEA (0.958 g, 1.5 eq) a temperatura ambiente a una solución del éster *tert*-butilico del ácido (5-aminopentil)carbámico (1 g, 4.94 mmol) en DCM (10 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se lavó con una solución de ácido cítrico acuoso, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 1.91 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado **29-1**, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso, $m/z = 388$ (M+H)⁺.

Paso B



Se añadió yoduro de metilo (0.733 g, 1.05 eq) a temperatura ambiente a una solución del intermedio **29-1** (1.91 g, 4.92 mmol) y carbonato de potasio (0.816 g, 1.2 eq) en acetona (10 mL). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Tras purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM), se obtuvieron 1.29 g (65% de rendimiento) del producto deseado **29-2**, $m/z = 402$ (M+H)⁺.

Paso C



El producto deseado **31** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento descrito en el paso E del ejemplo 23, utilizando el intermedio **29-2** (1.29 g, 3.21 mmol) en vez del intermedio **23-4**, $m/z = 302$ (M+H)⁺.

Ejemplo 30: Actividad de los compuestos de fórmula (I)

a) Purificación de proteína

El ADNc que codifica los aminoácidos 1-570 de NS5B (HC-J4, genotipo 1b, pCV-J4L6S, número de acceso en Genbank AF054247) se subclonó en los sitios de restricción Nhe I y Xho I de pET-21b. La expresión de la subsecuente NS5B con 21 aminoácidos menos y marcada con His en el extremo C-terminal se llevó a cabo como se indica a continuación:

El constructo de expresión de NS5B se transformó en *E. coli* BL21 (DE3) (Novagen, Madison, WI). Se inocularon 5 mililitros de medio LB suplementado con ampicilina (50 µg/mL) con una colonia. Cuando el precultivo alcanzó una densidad óptica de 0.6 medida a 600 nm, se transfirió a un medio LB recién preparado suplementado con ampicilina, en una proporción de 1:200. Las células se cultivaron hasta que alcanzaron una densidad óptica de 0.6 a 600 nm, a continuación se modificó la temperatura de cultivo de los cultivos de expresión hasta 20 °C después de la inducción con isopropil-1-tio-β-D-galactopiranosida y MgCl₂ con una concentración final de 0.4 mM y 10 µM, respectivamente. Diez horas después de la inducción, las células se separaron por centrifugación y se resuspendieron en Tris-HCl 20 mM, pH 7.5, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, NP40 al 0.1%, MgCl₂ 4 mM, DTT 5 mM suplementado con inhibidor de proteasas completo exento de EDTA (Roche, Basilea, Suiza). Las suspensiones celulares se descompusieron por sonicación y se incubaron con 10-15 mg/L de ADNasa I (Roche, Basilea, Suiza) durante 30 minutos. Los residuos celulares se eliminaron mediante ultracentrifugación a 30 000× g durante 1 hora y el lisado celular clarificado se congeló instantáneamente y se conservó a -80 °C antes de su purificación.

El lisado celular clarificado se descongeló y subsecuente se colocó en una columna HisTrap FF preempaquetada de 5 mL equilibrada con HEPES 25 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, glicerol al 10% y DTT 5 mM. Las proteínas se eluyeron con imidazol 500 mM con una velocidad de flujo de 1 mL/min. Las fracciones que contenían la proteína de interés se colocaron en una columna de desalación 26/10 HiPrep preempaquetada equilibrada con HEPES 25 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, glicerol al 10% y DTT 5 mM. A continuación, el pico de NS5B obtenido al modificar el tampón se

colocó en una columna Sepharose Poli-U de 20 mL. La proteína se eluyó con un gradiente salino creciente y las fracciones se recogieron. La pureza de la proteína se evaluó en geles premoledados Nu-PAGE (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las muestras de NS5B purificada se concentraron utilizando concentradores Centri-Prep (Millipore, Billerica, MA, EE. UU.) y las concentraciones de proteína se determinaron con un ensayo de Bradford (Pierce, Rockford, IL, EE. UU.).

b) Secuencia de la proteína

PDB: 1nb4, forma Apo

La secuencia de la proteína es como la que se describe en WO 2007/026024. Propiedades mol. calc. 64941.4 g/mol

c) Ensayo de inhibición

La medida de la actividad de polimerización de la NS5B del VHC se llevó a cabo evaluando la cantidad de GTP radiomarcado incorporada por la enzima en un ARN recién sintetizado utilizando un cebador/plantilla de ARN heteropolimérico. El ensayo de la ARN-polimerasa dependiente del ARN (RdRp) de alto rendimiento se llevó a cabo en placas de 384 pocillos utilizando enzima 100 nM, cebador-plantilla oligo(rG₁₃)/poli(rC) 5'-biotinilado 300 nM, 600 nM de GTP y 0.1 µCi de [³H]GTP en Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, KCl 25 mM, NaCl 17 mM y 3 mM de ditioneitol (DTT). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO. Los compuestos de ensayo se añadieron al complejo de polimerasa-plantilla preformado y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir nucleósido trifosfatos (NTP). La reacción de 30 µl se detuvo después de 2 h a 25 °C al añadir 30 µl de microesferas de PVT-SPA (Amersham Biosciences RPNQ0009, 5 mg/ml en EDTA 0.5 M). Tras incubar a 25 °C durante 30 min, se realizó un recuento de la placa con un lector de microplacas Packard TopCount (30 seg/pocillo, 1 min de retraso del recuento) y se calcularon los valores de CI₅₀.

d) Ensayo de replicón

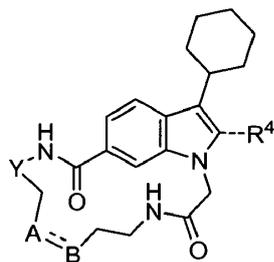
Los compuestos de fórmula (I) se estudiaron para determinar su actividad en la inhibición de la replicación del ARN de VHC en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) exhibían actividad contra la función de los replicones de VHC en un cultivo celular. El ensayo celular se basaba en un constructo de expresión bicistrónico, como el descrito por Lohmann *et al.* (1999) *Science*, vol. 285, págs. 110-113, con las modificaciones descritas por Krieger *et al.* (2001) *Journal of Virology* 75: 4614-4624, en una estrategia de detección sistemática multidiana. Básicamente, el método fue el siguiente:

El ensayo empleó la línea celular Huh-7 luc/neo transfectada de forma estable (denominada en lo sucesivo Huh-Luc). Esta línea celular contiene un ARN que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones NS3-NS5B naturales del VHC de tipo 1b traducidas de un sitio de entrada interna del ribosoma (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (VEMC), precedido por una porción indicadora (luciferasa de luciérnaga) y una porción de marcador seleccionable (neo^R, neomicina-fosfotransferasa). El constructo está flanqueado por NTR (regiones no traducidas) 5' y 3' del VHC de tipo 1b. El cultivo continuado de las células de replicón en presencia de G418 (neo^R) depende de la replicación del ARN de VHC. Las células de replicón transfectadas de forma estable que expresan ARN de VHC, que se replica de forma autónoma y hasta niveles elevados, que codifica luciferasa, entre otras, se utilizaron para el examen colectivo de los compuestos antivíricos.

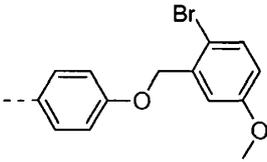
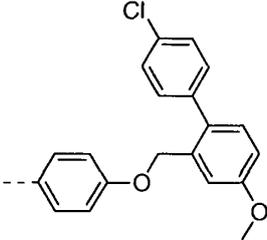
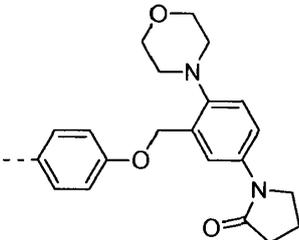
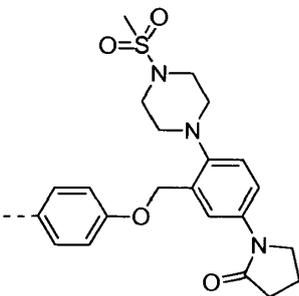
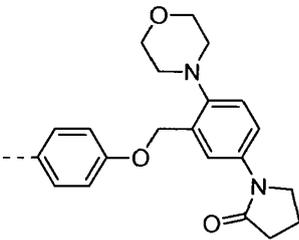
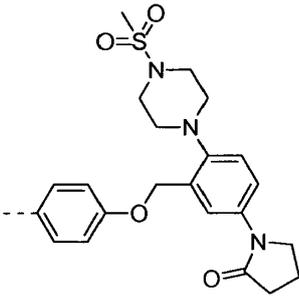
Las células de replicón se colocaron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y control que se añadieron en diferentes concentraciones. Después de incubar durante 3 días, se midió la replicación del VHC con un ensayo de determinación de la actividad luciferasa (utilizando sustratos y reactivos estándares para el ensayo de la luciferasa y un generador de imágenes para microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células de replicón en los cultivos de control tienen una expresión de luciferasa mayor en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto sobre la actividad luciferasa se monitorizó en las células Huh-Luc, de este modo se obtuvo una curva dosis-respuesta para cada compuesto de ensayo. A continuación, se calcularon los valores de CE₅₀, representando dicho valor la cantidad del compuesto requerida para reducir el nivel de actividad luciferasa detectada un 50%, o más específicamente, la capacidad del ARN de replicón de VHC unido genéticamente para replicarse.

e) Tabla 1

La siguiente Tabla 1 enumera compuestos que se prepararon de acuerdo con cualquiera de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos estudiados se indican en la Tabla 3.



Comp.	Y	A=B	R ⁴
1	CH ₂	CH=CH	
2	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	
3	CH ₂	CH=CH	
4	CH ₂	CH=CH	
5	CH ₂	CH=CH	
8	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	

Comp.	Y	A=B	R ⁴
9	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	
10	CH ₂	CH ₂ -CH ₂	
11	CH ₂	CH=CH	
12	CH ₂	CH=CH	
13	SO ₂	CH=CH	
14	SO ₂	CH=CH	

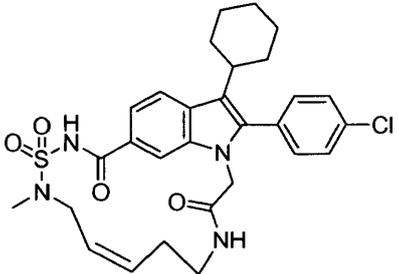
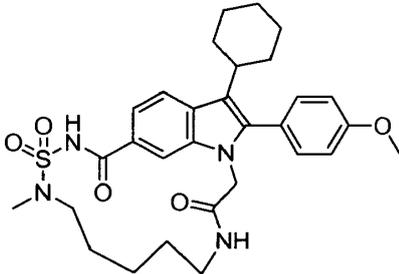
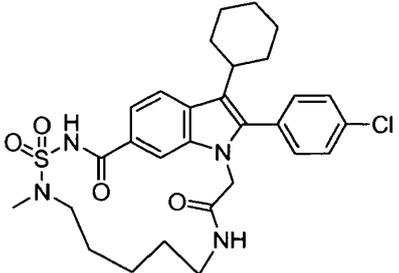
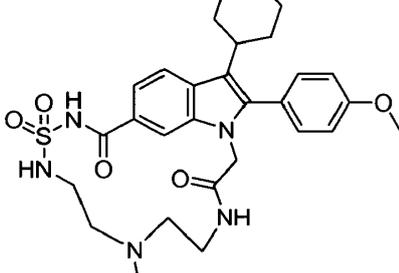
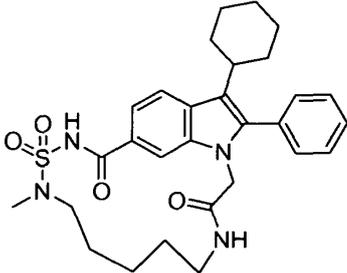
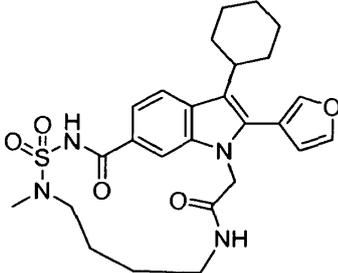
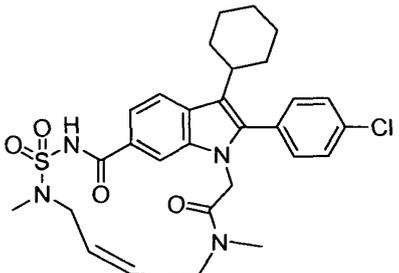
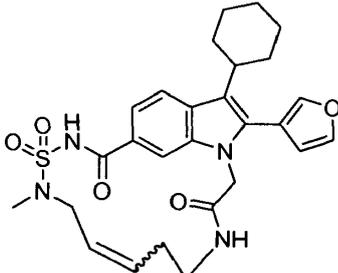
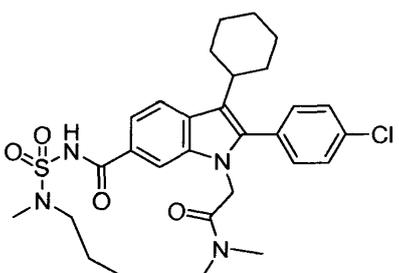
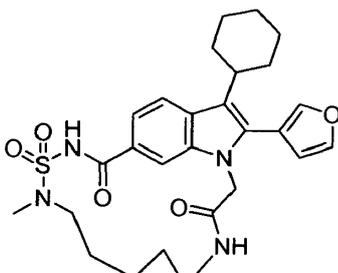
Comp.	Y	A=B	R ⁴
15	CH ₂	CH=CH	
16	CH ₂	CH=CH	
17	CH ₂	CH=CH	
18	SO ₂	CH=CH	

f) Tabla 2

La siguiente Tabla 2 enumera compuestos que se prepararon de acuerdo con cualquiera de los ejemplos anteriores. Las actividades de los compuestos estudiados se indican en la Tabla 3.

5

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
19		25	

Comp.	Estructura	Comp.	
20		26	
21		27	
22		28	
23		29	
24		30	

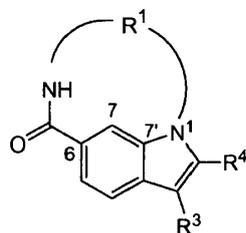
g) Tabla 3

La siguiente Tabla 3 enumera las actividades de los compuestos estudiados.

Comp.	CI ₅₀ (µM) Ensayo enzimático	EC ₅₀ (µM) Ensayo de replicón	Comp.	CI ₅₀ (µM) Ensayo enzimático	CE ₅₀ (µM) Ensayo de replicón
1	2.2	3.4	20	0.17	0.61
2	9.5	4.3	21	0.19	0.59
3	1.1	0.72	22	-	0.43
4	0.27	0.24	23	0.45	1.08
5	0.29	0.58	24	0.44	0.53
8	2.79	> 32	25	0.18	1.76
9	13.0	4.8	26	0.19	0.35
10	6.9	> 32	27	0.44	3.47
11	0.45	0.69	28	0.11	1.58
12	0.36	0.27	29	0.051	0.65
13	0.04	2.36	30	0.11	0.79
14	0.88	2.04			
15	1.58	0.27			
16	1.44	17.61			
17	2.70	5.39			
18	0.04	12.85			
19	0.042	2.36			

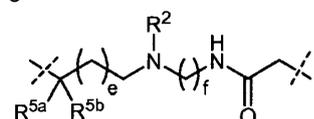
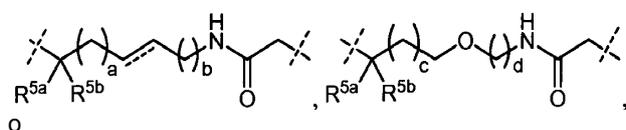
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o uno de sus *N*-óxidos, estereoisómeros, tautómeros, formas racémicas, sales, hidratos o solvatos, donde

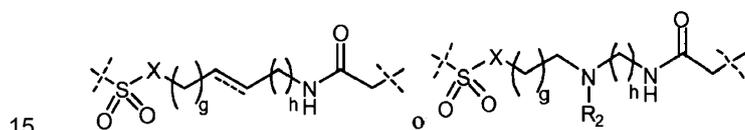


(I)

5 R¹ es una cadena bivalente seleccionada entre



10 donde el átomo de carbono sustituido con R^{5a} y R^{5b} se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I); o R¹ es una cadena bivalente seleccionada entre



15 donde el grupo sulfonilo se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida se une al resto de la molécula a través del nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

20 X se selecciona entre -CR^{5a}R^{5b}- o -NR^{5a}-;

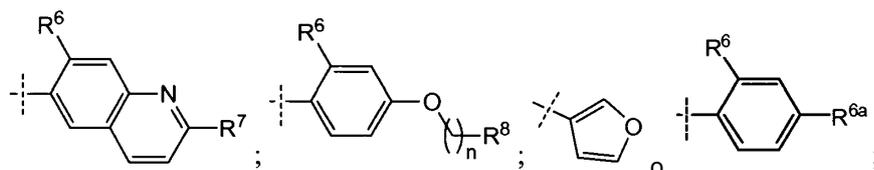
25 cada uno de a, b, c, d, e, f, g y h es, independientemente, un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5, siempre que el macrociclo, formado por la cadena bivalente R¹, el resto -C(=O)-NH- al que se une R¹ y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 17 átomos como constituyentes;

cada línea discontinua paralela (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

30 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es cicloalquilo C₃₋₇;

35 R⁴ es un grupo seleccionado entre:



R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o haloalquilo C₁₋₆;

n es 0, 1 o 2;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^{6a} se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ es fenilo o tiazolilo, donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, donde cada tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; donde los sustituyentes tanto de fenilo como de tiazolilo se seleccionan cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; -SR¹⁰; -SO₂R¹¹; -SO₂NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno, fenilo o tiazolilo, donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, donde cada tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; donde los sustituyentes tanto de fenilo como de tiazolilo se seleccionan cada uno independientemente entre halo; ciano; nitro; alquilo C₁₋₆; -OR¹²; -C(=O)OR¹²; -C(=O)R¹³; -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}R^{9b}; -NR^{9a}C(=O)R¹³; -NR^{9a}C(=O)-CH₂-NR^{9a}R^{9b}; -SR¹⁰; -SO₂R¹¹; -SO₂NR^{9a}R^{9b}; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -C(=O)NR^{9a}R^{9b}; y Het opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre oxo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o aril(alquilo C₁₋₆); o R^{9a} y R^{9b}, junto con el nitrógeno al que están enlazados, forman un monociclo de 5-8 miembros saturado, parcial o completamente insaturado, donde dicho monociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por oxígeno, azufre y nitrógeno, y donde el resto de miembros del monociclo son átomos de carbono; donde dicho monociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo u oxo, donde arilo es fenilo o naftilo;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

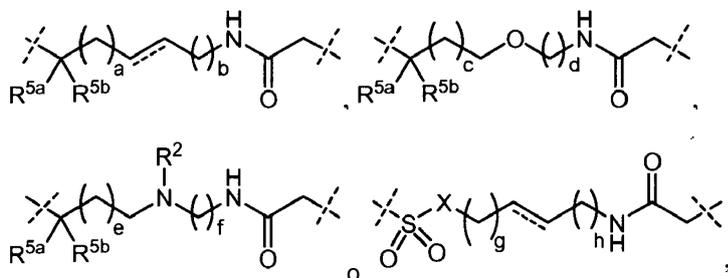
R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo;

R¹³ es alquilo C₁₋₆;

Het es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

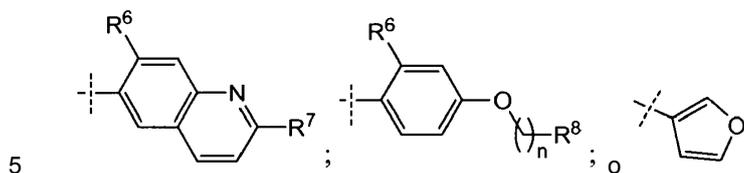
2. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 1, donde R¹ es una cadena bivalente seleccionada entre



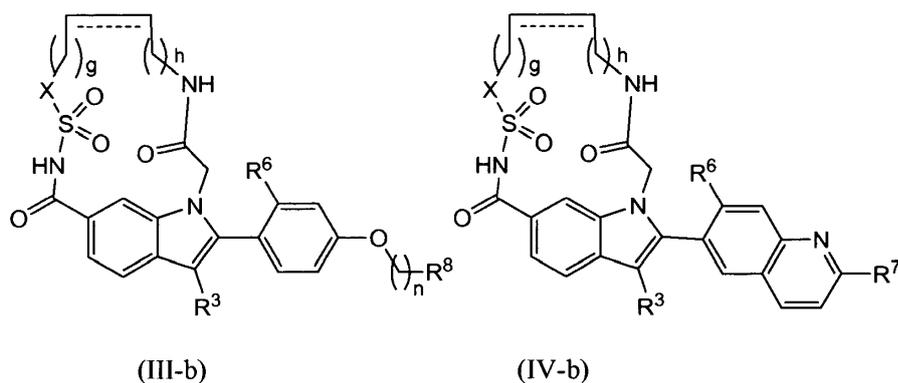
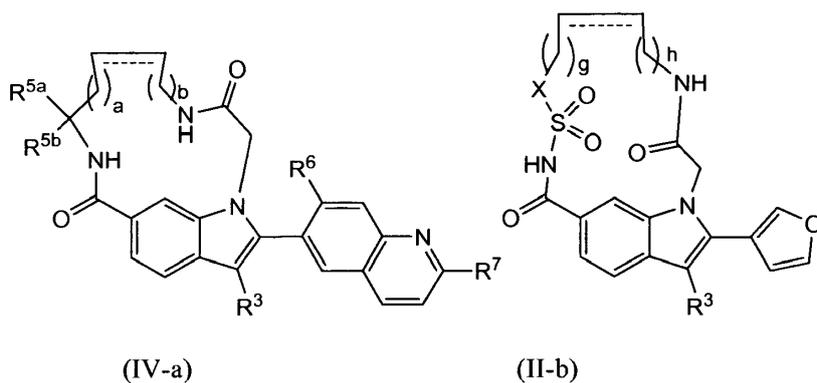
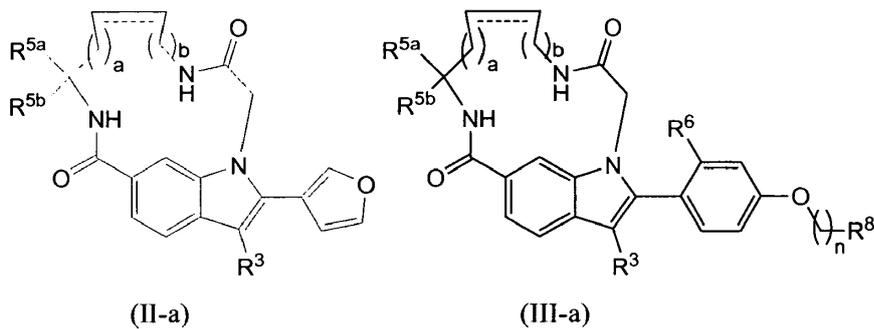
donde el átomo de carbono sustituido con R^{5a} y R^{5b} (el lado izquierdo de las cadenas R¹ representadas) se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del grupo amida y el átomo de carbono del resto acetamida (el lado derecho de las cadenas R¹ representadas) se une al resto de la molécula a través del nitrógeno del anillo indol del compuesto de fórmula (I);

cada línea discontinua paralela (representada por ---) representa un doble enlace opcional;

R^4 es un grupo seleccionado entre:

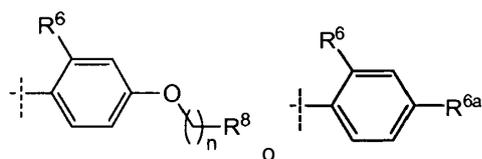


3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 con una de las fórmulas estructurales

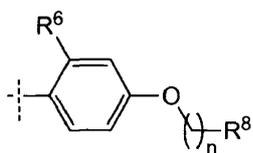


15 donde la línea discontinua paralela, a, b, g, h, R^3 , R^6 , R^7 , X, n y R^8 , tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, donde R^4 es

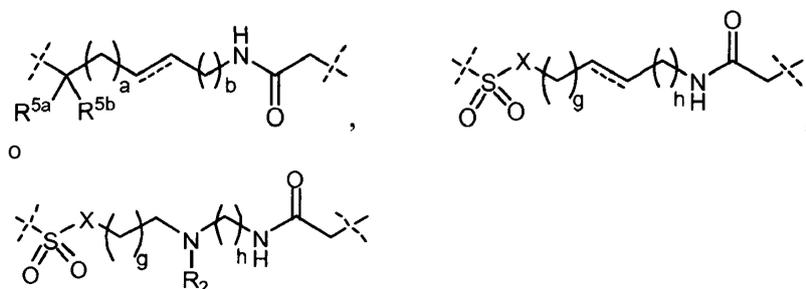


5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 4, donde R⁴ es



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 4 o 5, donde R¹ es

5



7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, donde cada uno de a, b, c, d, e, f, g y h es, independientemente, 0, 1, 2 o 3, siempre que el macrociclo, formado por la cadena bivalente R¹, el resto -C(=O)-NH- al que se une R¹ y los átomos de nitrógeno y carbono N1, C6, C7 y C7' del anillo indol, contenga de 14 a 16 átomos como constituyentes.

10

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

15

9. Una composición farmacéutica que comprende un portador y, como principio activo, una cantidad eficaz como antiviral de un compuesto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

20

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además otro compuesto anti-VHC.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para utilizar como medicamento.

25

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para inhibir la replicación del VHC.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 para inhibir la replicación del VHC y del VIH.

30

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento con el fin de inhibir la replicación del VHC.

35

15. Una combinación de (i) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y (ii) otro compuesto útil para tratar la infección por VHC.