

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 191**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08743824 .8**  
96 Fecha de presentación: **13.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2118110**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Inhibidores de VHC de indolobenzazepina condensada con ciclopropilo**

30 Prioridad:  
**14.03.2007 US 894889 P**  
**21.11.2007 US 989522 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.11.2012**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)**  
**ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.**  
**BOX 4000**  
**PRINCETON, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**YEUNG, KAP-SUN;**  
**BENDER, JOHN A.;**  
**GENTLES, ROBERT G.;**  
**YANG, ZHONG;**  
**DING, MIN;**  
**TU, YONG;**  
**HEWAWASAM, PIYASENA;**  
**HAN, YING y**  
**KADOW, JOHN F.**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

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).

ES 2 390 191 T3

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de VHC de indolobenzazepina condensada con ciclopropilo

**Antecedentes de la invención**

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

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

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

20 El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas produciendo las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) es llevada a cabo por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y se escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también denominada proteasa NS3) y media todas las escisiones subsiguientes cadena abajo de NS3, tanto es cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando como cofactor para la NS3 proteasa y posiblemente ayudando en la localización en la membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La compleja formación de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los sucesos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (a la que también se hace referencia como polimerasa de VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B de VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242).

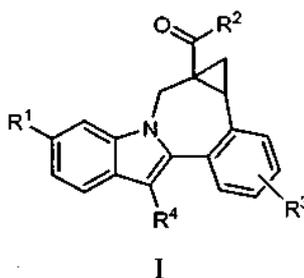
35 El documento WO 2006/020082 divulga compuestos de indol tetracíclicos que tienen actividad frente al virus de la hepatitis C y que son útiles en el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C.

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

**45 Descripción de la invención**

La invención abarca compuestos de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones y su uso en procedimientos de tratamiento.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



en la que:

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

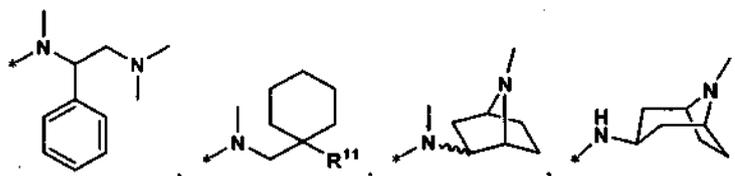
5 R<sup>2</sup> es cicloalcoxi o bicycloalcoxi [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2], [3.1.1] o [3.2.1] con puente, donde el resto cicloalquilo o bicycloalquilo con puente está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

o R<sup>2</sup> es N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>);

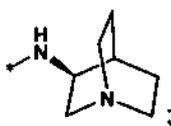
10 o R<sup>2</sup> es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, N-(BOC)piperazinilo, N-bencilmetilpiperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alqueno, R<sup>11</sup>, (R<sup>11</sup>)alquilo, (R<sup>11</sup>CO)alquilo, pirazinilo, pirimidinilo y fenilo donde el fenilo está sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, CONH<sub>2</sub>, CONH(alquilo) o CON(alquilo)<sub>2</sub>;

15 o R<sup>2</sup> es homopiperazinilo o diazepamona, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi, bencilo, (piridinil)metilo, benciloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, (R<sup>11</sup>)alquilo y (R<sup>11</sup>CO)alquilo;

o R<sup>2</sup> es



o



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

R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>5-7</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

25 o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> tomado en conjunto es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

R<sup>8</sup> es 4-piperidinilo, 4-(N-alquil)piperidinilo, 3-(N-alquil)pirrolidinilo, (R<sup>11</sup>)alquilo, (R<sup>11</sup>CO)alquilo, (amino)cicloalquilo, (alquilamino)cicloalquilo o (dialquilamino)cicloalquilo;

30 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

R<sup>10</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, bencilamino o (bencil)(alquil)amino;

o R<sup>10</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo; y

R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

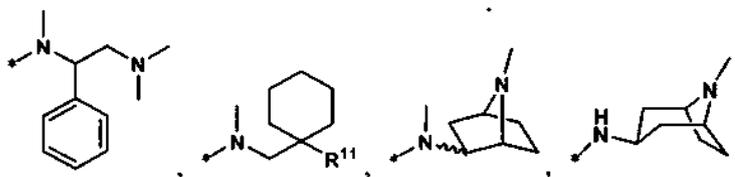
R<sup>2</sup> es cicloalcoxi o bicicloalcoxi [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2], [3.1.1] o [3.2.1] con puente, donde el resto cicloalquilo o bicicloalquilo con puente está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

10 o R<sup>2</sup> es N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>);

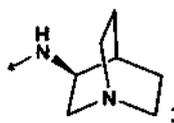
o R<sup>2</sup> es pirrolidino, piperidino, piperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R<sup>11</sup>, (R<sup>11</sup>)alquilo, (R<sup>11</sup>CO)alquilo, pirazino, pirimidino, pirimidinilo y fenilo donde el fenilo está sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi;

15 o R<sup>2</sup> es homopiperazino o diazepamona, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piridino, pirazino, pirimidino, pirimidinilo, fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi, bencilo, (piridinil)metilo, benciloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, (R<sup>11</sup>)alquilo, and (R<sup>11</sup>CO)alquilo;

20 o R<sup>2</sup> es



o



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

25 R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>5-7</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

30 o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> tomado en conjunto es pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino;

R<sup>8</sup> es 4-piperidino, 4-(N-alquil)piperidino, (R<sup>11</sup>)alquilo, (R<sup>11</sup>CO)alquilo, (amino)cicloalquilo, (alquilamino)cicloalquilo o (dialquilamino)cicloalquilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

35 R<sup>10</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, bencilamino o (bencil)(alquil)amino;

o R<sup>10</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo; y

R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es carboxi.

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> es SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>2</sup> es NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.

- 10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>2</sup> es pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino, N-(BOC)piperazino, N-bencilmetilpiperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alqueno, R<sup>11</sup>, (R<sup>11</sup>)alquilo, (R<sup>11</sup>CO)alquilo, pirazino, pirimidino y fenilo donde el fenilo está sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi.

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

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

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

- 15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>10</sup> es dialquilamino.

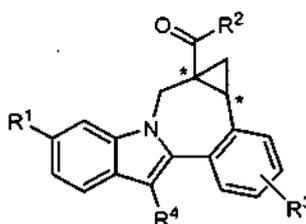
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>10</sup> es pirrolidino, piperidino, piperazino, homomorfolino, homopiperidino, morfolino o tiomorfolino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo.

- 20 Cualquier alcance de cualquiera de las variables, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se puede usar de forma independiente con el alcance de cualquier otro caso de una variable.

- 25 A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados desde alquilo monohalo-sustituido a alquilo perhalo-sustituido. "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Se pretende que los términos entre paréntesis y multiparéntesis aclaren las relaciones de enlaces para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R.

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

- 40 Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véanse, por ejemplo, el siguiente compuesto). La invención incluye todas las formas estereoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas de estereoisómeros tales como racematos. Algunos estereoisómeros se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados se pueden separar en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos conocidos corrientemente en la técnica. El uso de cuñas y marcas en las descripciones de estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas está destinado únicamente a indicar la estereoquímica relativa y no se interpretará como que supone las asignaciones de estereoquímica absoluta.



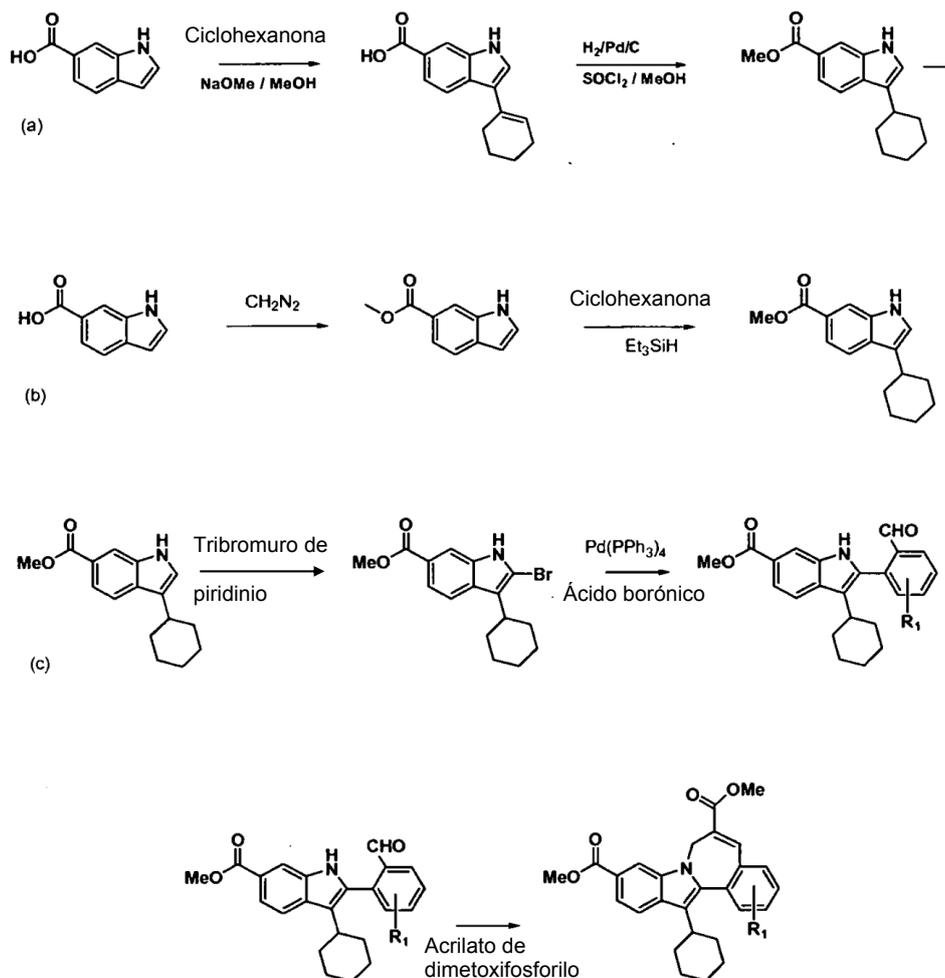
Procedimientos de síntesis

Los compuestos de fórmula I se puede preparar por procedimientos conocidos en la técnica que incluyen los descritos más adelante. Se conocen en la técnica algunos reactivos e intermedios. Otros reactivos e intermedios se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Se pretende que las variables usadas para describir la síntesis de los compuestos solo ilustren cómo prepararlos y no se confundan con variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva.

Las abreviaturas usadas dentro de los esquemas siguen generalmente convenciones usadas en la técnica. Algunos ejemplos son los siguientes THF significa tetrahidrofurano; DMF significa N,N-dimetilformamida; RCM significa metasis con cierre del anillo; Boc significa terc-butoxicarbonilo; TFA significa ácido trifluoroacético; DMA significa N,N-dimetilacetamida; PPh3 significa trifenilfosfina; OAc significa acetato; Me significa metilo; COD (o cod) significa 1,5-ciclooctadieno; dtbpy significa 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina; dba significa dibencilidenoacetona; Xantphos significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantina; ac significa acuoso EtOH significa etanol; MeOH significa metanol; TBTU significa tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; DMSO significa dimetil sulfóxido; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EEDQ significa 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; WSC significa clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida; DMAP significa 4-dimetilaminopiridina; n-Bu significa n-butilo; BEMP significa 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, unida a polímero; DIPEA significa diisopropiletilamina; y TEA significa trietilamina.

Algunos intermedios de diéster útiles para la síntesis de compuestos de fórmula I se puede preparar usando la metodología general representada en el Esquema 1.

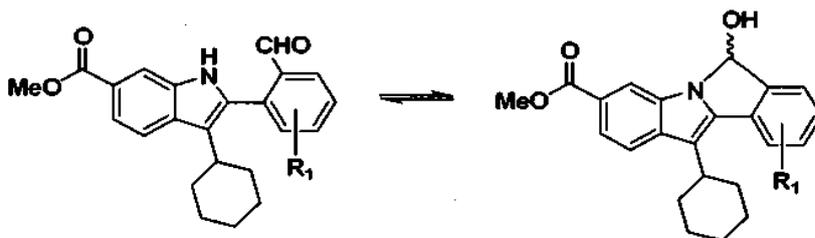
Esquema 1.



La condensación del ácido 1H-indol-6-carboxílico con ciclohexanona puede generar ácido 3-ciclohexenil-1H-indol-6-carboxílico. Este indol éster se puede someter a reducción secuencial y esterificación para proporcionar 3-ciclohexenil-1H-indol-6-carboxilato de metilo.

De forma alternativa, el -ciclohexanil-1H-indol-6-carboxilato de metilo se puede preparar en un procedimiento de dos etapas que implica una esterificación inicial del ácido 1H-indol-6-carboxílico, por ejemplo, usando diazometano en éter, seguido por la condensación secuencial con ciclohexanona, seguida por reducción.

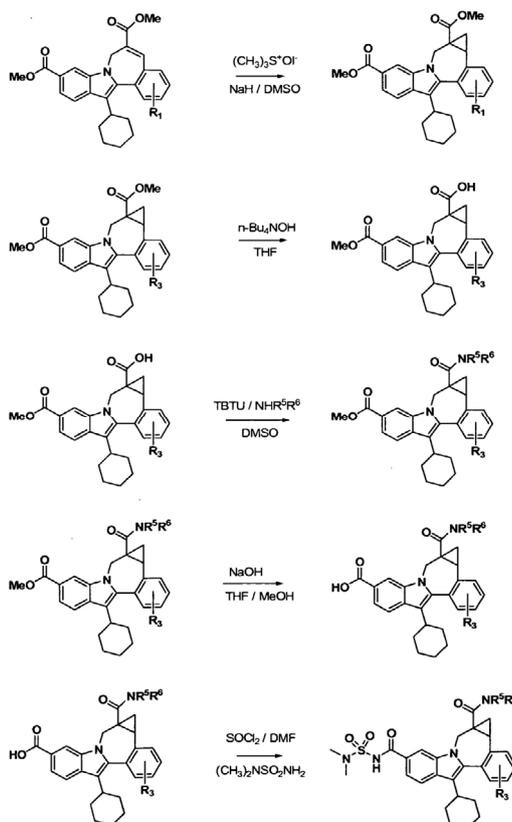
- 5 El tratamiento del indol éster resultante con tribromuro de piridinio en una mezcla de THF y cloroformo puede generar 2-bromo-3-ciclohexanil-1H-indol-6-carboxilato de metilo. Este intermedio se puede usar en una diversidad de acoplamiento, por ejemplo, con ácidos 2-formil-fenil borónicos usando catalizadores de paladio apropiados, para generar los intermedios de aldehído aromáticos mostrados. El análisis de RMN de esta clase de compuesto indicó que los aril aldehídos se observa a veces por existir en equilibrio con los hemiaminales con anillo cerrado relacionados, como se muestra a continuación.



- 10 Estos intermedios se pueden transformar en intermedios de diéster de indolobenzazepina, por ejemplo, tratando con 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo bajo la influencia de carbonato de cesio en DMF por medio de reacciones consecutivas de Michael y Homer Emmons.

- 15 Los diéster intermedios resultantes se pueden convertir en derivados de ciclopropilo, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2.

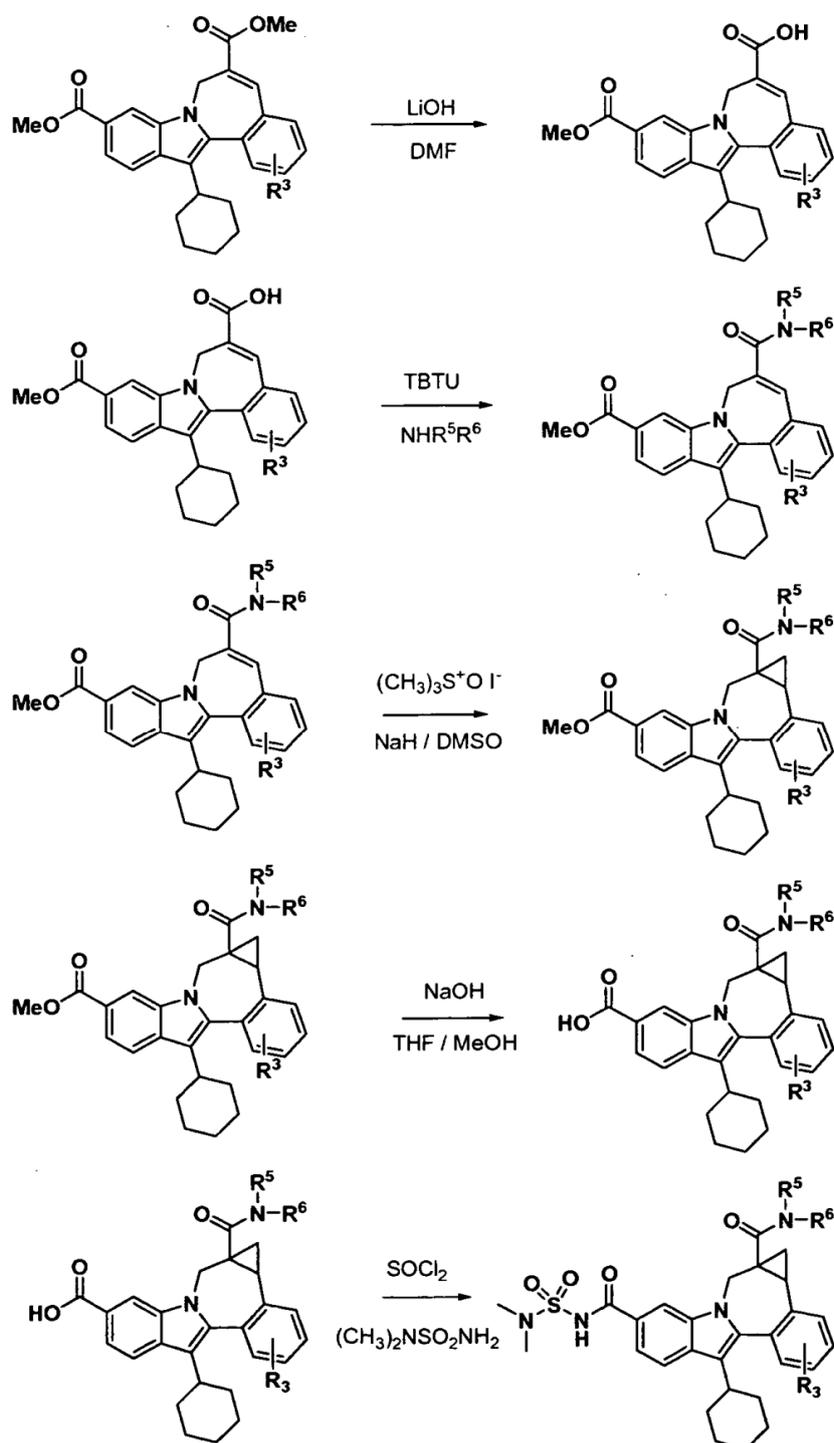


- 20 Se pueden generar derivados diéster de ciclopropilo por procedimientos conocidos en la técnica que incluyen el tratamiento de los intermedios diéster de indolobenzazepina con yoduro de trimetil sulfoxonio bajo condiciones fuertemente ácidas en DMSO. El resto éster alifático en estos compuestos se puede hidrolizar de forma selectiva usando hidróxido de tetra-n-butilamonio en metanol, y los monoácidos resultantes se pueden condensar seguidamente con una amplia selección de aminas primarias y secundarias para proporcionar las carboxamidas representadas en el esquema anterior. Estos intermedios se pueden someter a una reacción adicional de hidrólisis

que proporcione el ácido 8-ciclohexil-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. Adicionalmente, estos compuestos pueden servir como intermedios en reacciones de acoplamiento adicionales con sulfonil ureas apropiadas que pueden generar compuestos de acil sulfonil urea.

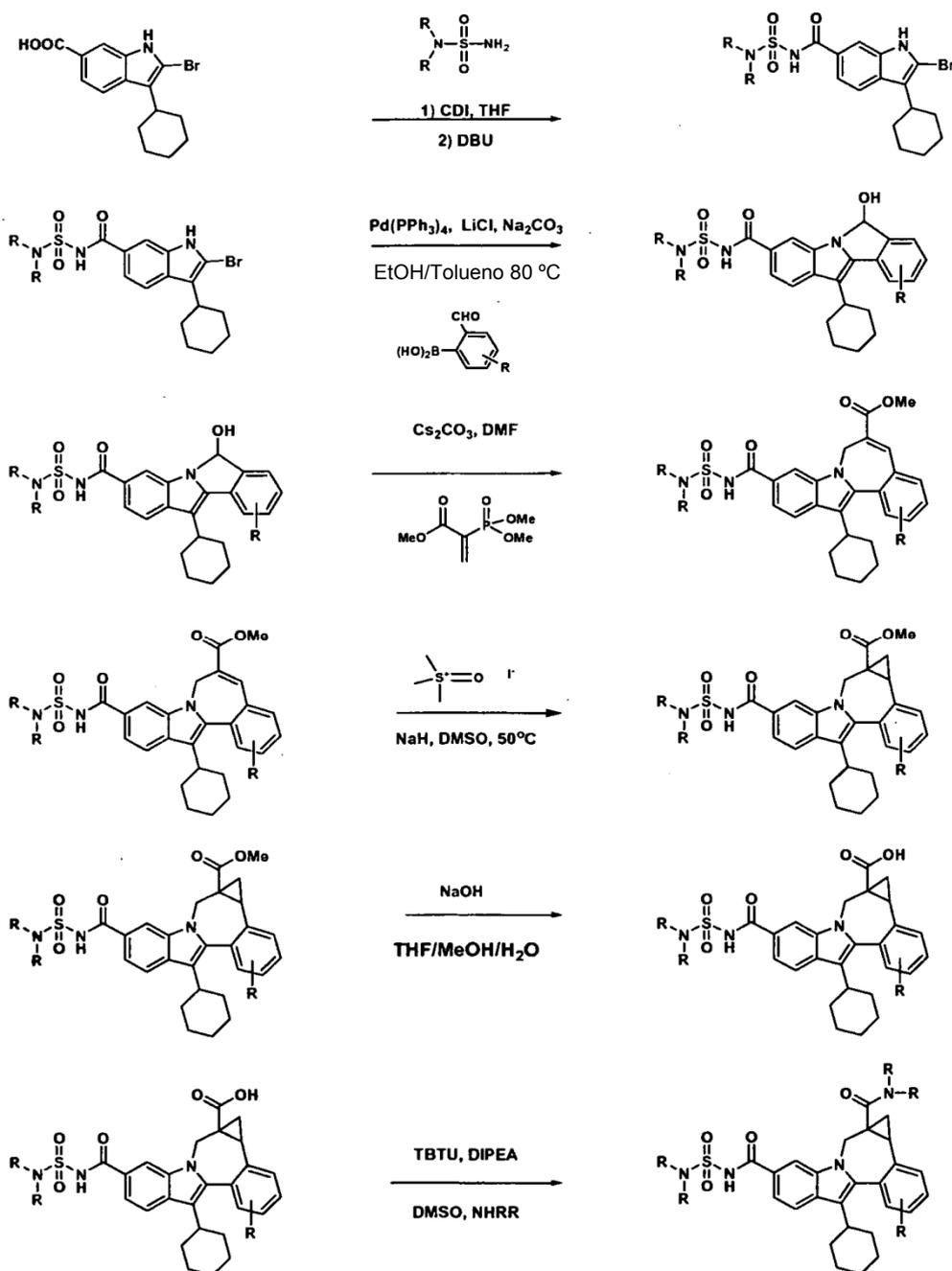
- 5 En un procedimiento alternativo, se pueden someter primero intermedios de indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato a una reacción de hidrólisis selectiva catalizada por base que da lugar a la generación de la clase de compuesto ácido-éster mixto (véase el Esquema 3). El posterior acoplamiento con aminas puede generar carboxamidas. Estos intermedios se pueden ciclopropanar, por ejemplo, por tratamiento con yoduro de trimetilsulfoxonio en condiciones básicas, para generar los derivados condensados con anillo de ciclopropilo. La posterior hidrólisis del resto éster que queda puede generar compuestos de ácido carboxílico de fórmula I. Estos
- 10 compuestos se pueden convertir en sus derivados correspondientes de acil sulfonil ureas.

Esquema 3.



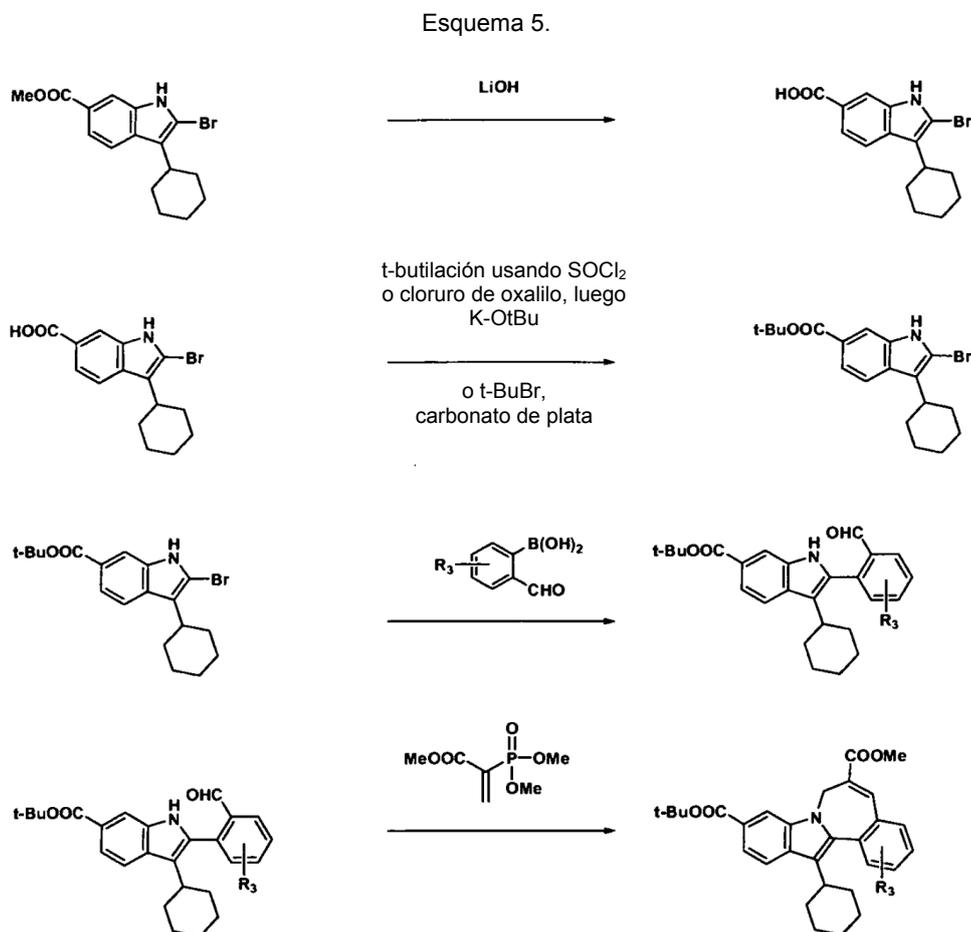
Otra metodología que se puede usar para preparar otros ejemplos se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4.



- 5 Se puede condensar ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico, (Esquema 1) con una diversidad de sulfonil ureas, usando por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol en combinación con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en THF anhidro. Las acil sulfamidas resultantes se pueden someter a reacciones de acoplamiento conocidas, por ejemplo con una diversidad de ácidos o ésteres 2-formil borónicos usando condiciones de acoplamiento de Suzuki, para proporcionar intermedios de hemiaminal cíclicos del tipo representado. Estos compuestos se pueden convertir seguidamente en derivados de indolobenzazepina usando la secuencia de reacciones previamente descrita. Los derivados éster de ciclopropilo condensados relacionados se pueden generar por procedimientos conocidos en la
- 10 técnica, incluyendo el tratamiento de los ésteres de indolobenzazepina con yoduro de trimetil sulfoxonio bajo condiciones fuertemente básicas en DMSO. El resto éster alifático residual en los ciclopropanos condensados resultantes se puede hidrolizar y se pueden condensar los ácidos producto con una diversidad de aminas, usando por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en
- 15 DMSO, para dar ejemplos de ciclopropil carboxamidas.

Un intermedio útil para la síntesis de algunos otros compuestos implica la preparación de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, éster terc-butílico, como se muestra en el Esquema 5.

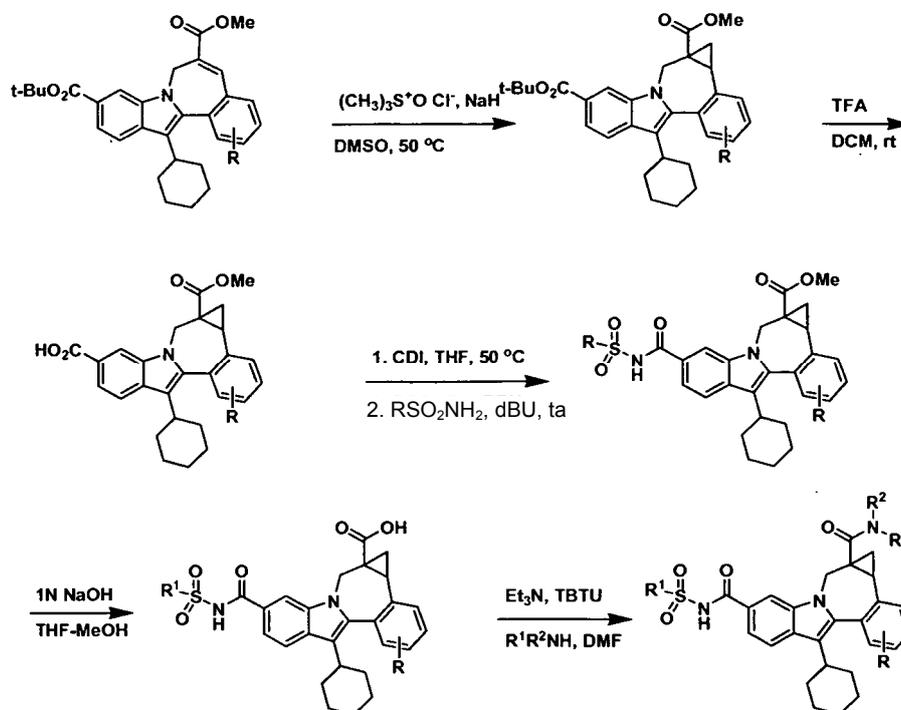


5

Esta metodología implica la hidrólisis catalizada por base del éster de indol metilo mostrado, seguido por su reacción con cloruro de tionilo y terc-butóxido potásico, o por alquilación con carbonato de plata y bromuro de butilo terciario. El compuesto resultante se puede transformar usando química análoga a la representada previamente para proporcionar las indol ésterbenzazepinas mixtas mostradas en el Esquema 5.

- 10 El ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, éster terc-butílico resultante puede ser útil en un procedimiento alternativo que se puede emplear para la preparación de compuestos de acilsulfamida y acilsulfonamida como se muestra en el Esquema 6.

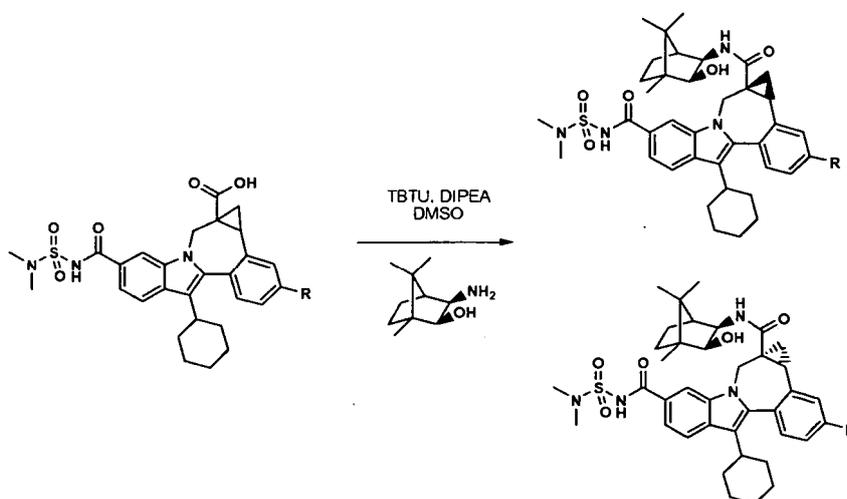
Esquema 6.



5 La ciclopropanación de un éster t-butilico de indolobenzazepina intermedio y la posterior escisión del grupo éster t-butilo puede generar el ácido de indol relacionado que se puede acoplar con una diversidad de sulfonamidas y sulfonilureas. La posterior hidrólisis del resto éster residual proporciona los ácidos con puente relacionados, que se pueden acoplar con una diversidad de aminas, usando por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO, para proporcionar otros ejemplos de carboxamidas.

10 Algunos de estos compuestos descritos existen como mezclas de estereoisómeros. La invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos. Los procedimientos de aislamiento y separación de mezclas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. A continuación se muestra un procedimiento e implica la síntesis de amidas diastereoméricas como se muestra en el Esquema 7. También se pueden preparar los ésteres diastereoméricos.

Esquema 7.

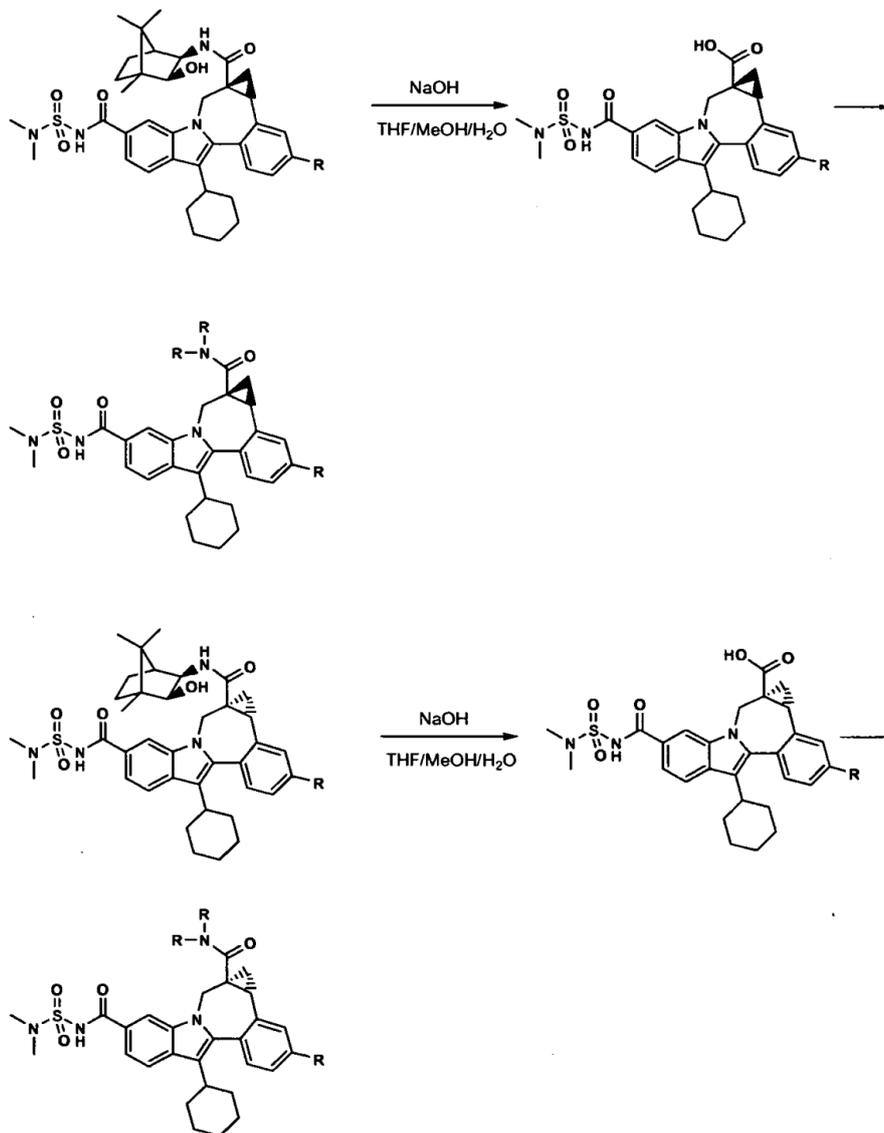


15

Diastereómeros separados por HPLC de fase inversa

- 5 Algunas amidas diastereoméricas se pueden separar usando HPLC de fase inversa para proporcionar carboxamidas ópticamente activas. Seguidamente, estos compuestos se pueden hidrolizar y los ácidos ópticamente activos resultantes se pueden acoplar a una diversidad de aminas usando, por ejemplo, tetrafluorborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO, par proporcionar otros ejemplos de ejemplos ópticamente activos, como se muestra en el Esquema 8.

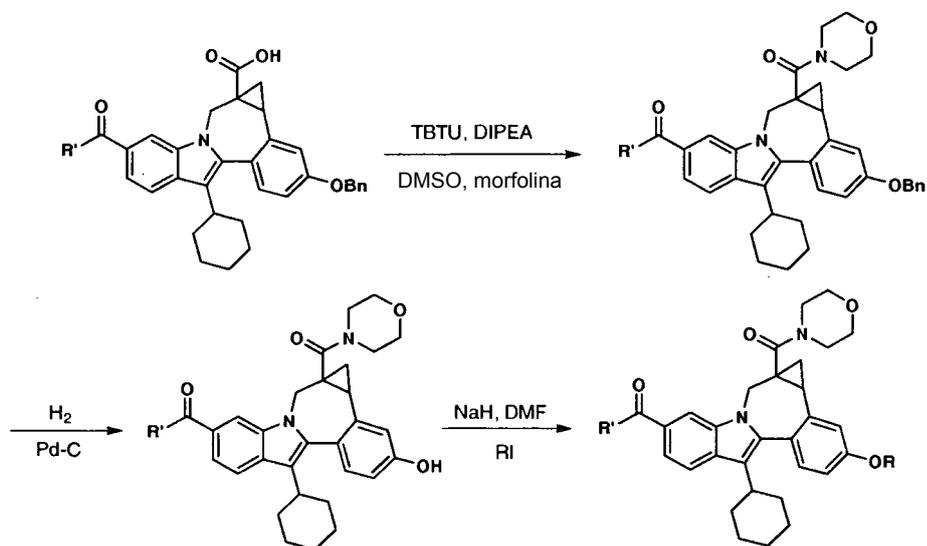
Esquema 8.



También se pueden usar otros procedimientos de acoplamiento ácido amina convencionales para dar carboxamidas ópticamente activas.

- 10 Se puede conseguir una variación en la funcionalidad del resto arilo de los compuestos heterocíclicos de benzazepina condensados como se muestra en el Esquema 1, por ejemplo, usando una diversidad de ácidos borónicos como parejas de acoplamiento con intermedios de bromuro de indol. De forma alternativa, se puede desproteger una funcionalidad reactiva protegida de forma adecuada en el resto arilo de estos intermedios y luego se puede derivatizar usando procedimientos conocidos en la técnica, algunos ejemplos de los cuales se representan en el Esquema 9.
- 15

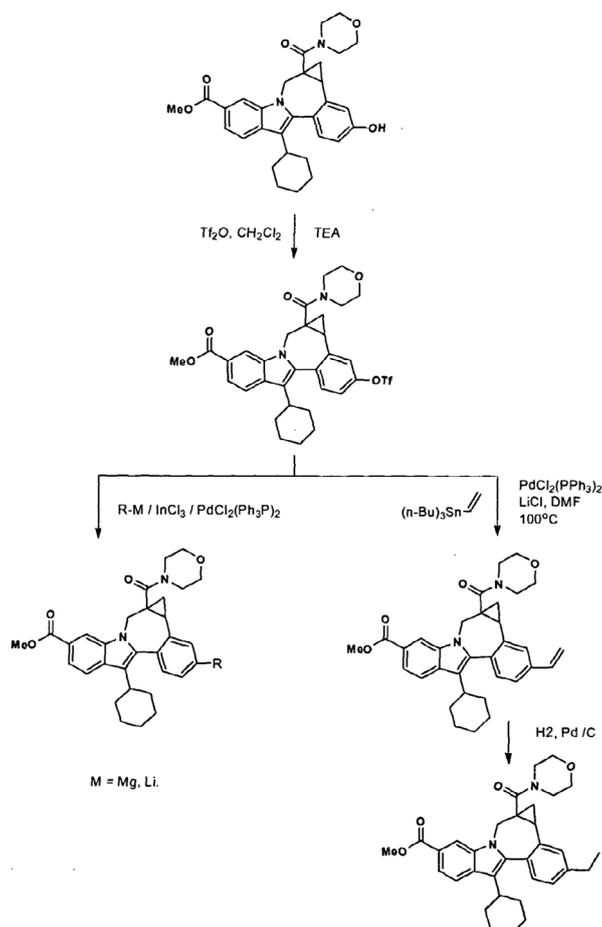
Esquema 9.



R = etilo, isopropilo, R' = OMe,  $NHSO_2NMe_2$

5 En otra variación, los fenoles intermedios representados en el esquema anterior se pueden convertir en derivados triflato que se pueden usar para preparar otros ejemplos funcionalizados con arilo usando una diversidad de reacciones de acoplamiento, algunas de las cuales se representan en el Esquema 10.

Esquema 10.



En el caso de los ejemplos mostrados en el Esquema 10, los ésteres producto se pueden hidrolizar y acoplar seguidamente con una diversidad de sulfonil ureas para proporcionar ejemplos de acil sulfamida, como se ha descrito previamente.

#### Procedimientos biológicos

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

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

- 10

Se lisaron los sedimentos celulares (3 l) para la purificación proporcionando 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistía en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, triton X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, desoxirribonucleasa I 15 µg/ml, y tabletas de inhibidor de proteasa TM completo (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, se resuspendieron los sedimentos celulares congelados usando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, se sometieron a ultrasonidos alícuotas del lisado sobre hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. Se centrifugó el lisado sonicado a 100 000 x g durante 1 h a 4°C y se filtró a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

- 15

- 20 La proteína se purificó usando dos etapas secuenciales de cromatografía: Heparina Sefarosa CL-6B y polyU Sefarosa 4B (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl<sub>2</sub> ni inhibidor de proteasa y se ajustó la concentración de NaCl del tampón de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Se eluyó cada columna con un gradiente de NaCl que variaba en longitud desde 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90% basándose en el análisis de SDS-PAGE. Se tomaron alícuotas de la enzima y se almacenaron a -80°C.

- 25

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

- 30
- 35

*Ensayo de enzima de RdRp NS5B de VHC modificado.* Se realizó un ensayo modificado de enzima esencialmente tal como se describe para el ensayo convencional de enzima, excepto por lo siguiente: Se precapturó el cebador oligo dT12 biotinilado sobre microesferas de SPA recubiertas de estreptavidina mezclando el cebador y las microesferas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró el cebador no unido después de la centrifugación. Se resuspendieron las microesferas unidas a cebador en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5 y se usaron en el ensayo a concentraciones finales de 20 nM de cebador y 0,67 µg/µl de microesferas. Orden de adición en el ensayo: se añadió enzima (1,75 nM) al compuesto diluido seguido de la adición de una mezcla de molde (0,36 nM), 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µM) y microesferas unidas a cebador, para iniciar la reacción; las concentraciones dadas son las finales. Se dejaron transcurrir las reacciones durante 4 horas a 30°C.

- 40
- 45

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

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

- 50
- 55

Para preparar las placas, se tripsinizaron células con replicón VHC, con o sin un gen indicador de luciferasa de

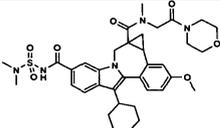
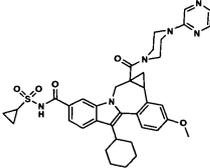
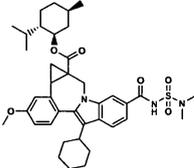
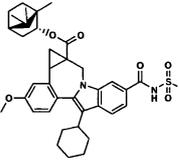
Renilla, y se cultivaron en una placa de 96 pocillos con compuestos de ensayo valorados añadidos en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto control (inhibidor de control de VHC), y la última fila contenía células únicamente con DMSO. Se colocaron entonces las placas en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37°C.

- 5 *Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación de ensayo de FRET), se retiró la placa en diversos momentos y se añadió por pocillo solución de azul Alamar (Trek Diagnostics, #00-100) para medir la toxicidad celular. Después de la lectura en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), se aclararon las placas con PBS y luego se usaron para el ensayo de FRET mediante la adición de 30 ul del reactivo de ensayo de péptido de FRET descrito anteriormente (Preparación de ensayo de FRET) por pocillo. Se colocó entonces la placa en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a 340 nm de excitación/490 nm de emisión, en modo automático durante 20 ciclos y se leyó la placa en un modo cinético. De forma típica, la relación señal/ruido usando un análisis de punto final después de las lecturas fue de al menos el triple. De forma alternativa, después de la lectura con azul Alamar, se aclararon las placas con PBS y luego se usaron para el ensayo de luciferasa usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo de Promega o el ensayo de Sustrato Celular Vivo EnduRen de Promega.
- 10
- 15 El análisis del compuesto se llevó a cabo mediante cuantificación de la inhibición relativa del replicón de VHC y los valores relativos de citotoxicidad. Para calcular los valores de citotoxicidad, las señales de fluorescencia de azul Alamar medias de los pocillos de control se consideraron como no tóxicas al 100%. Se dividieron entonces las señales individuales en cada uno de los pocillos de compuesto de ensayo por la señal de control media y se multiplicó por 100% para determinar la citotoxicidad porcentual. Para calcular los valores de la inhibición del replicón de VHC, se obtuvo un valor inicial medio a partir de los dos pocillos que contenían la cantidad más alta de inhibidor de control de VHC al final del período de ensayo. Estos valores fueron similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin tratamiento previo. Se restaron entonces los valores iniciales de la señal media obtenida de los pocillos de control y este valor se usó como actividad al 100%. Se dividieron entonces las señales individuales en cada uno de los pocillos de prueba de compuesto por los valores de control medios después de restar el valor inicial y se multiplicó por 100% para determinar la actividad porcentual. Los valores de CE<sub>50</sub> se calcularon como la concentración que provoca una reducción del 50% en la actividad de FRET o luciferasa. Los dos valores generados por la placa de compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y el porcentaje de actividad se usaron para determinar compuestos de interés para el posterior análisis.
- 20
- 25

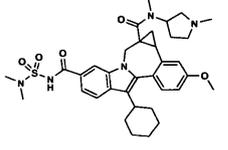
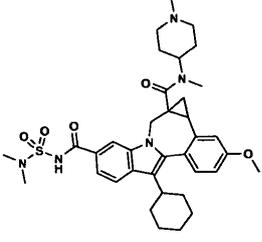
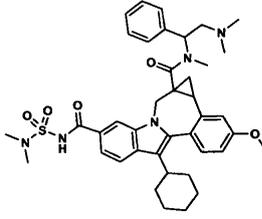
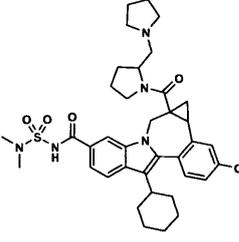
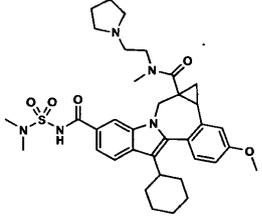
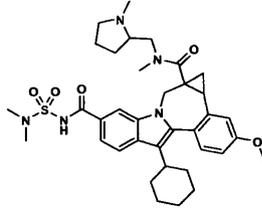
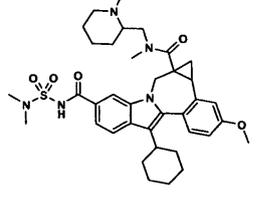
En la Tabla 1 se muestran datos representativos para algunos compuestos.

30

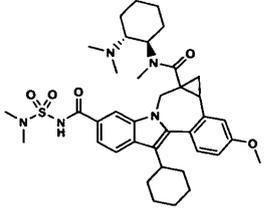
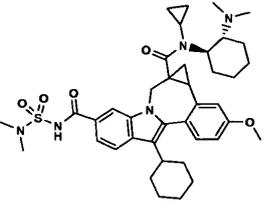
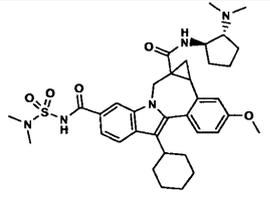
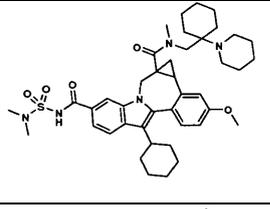
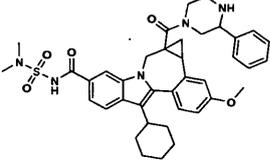
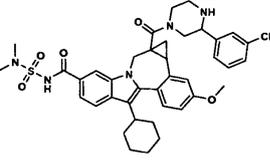
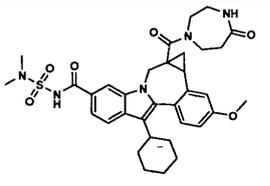
Tabla 1

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

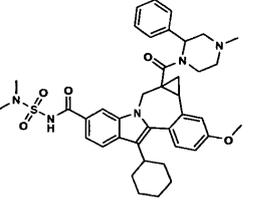
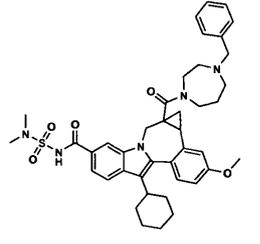
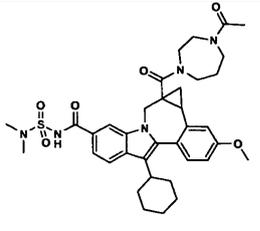
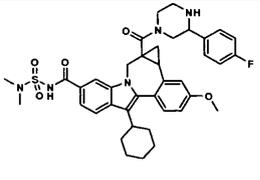
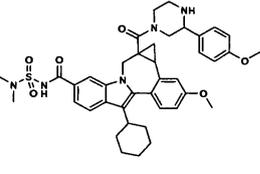
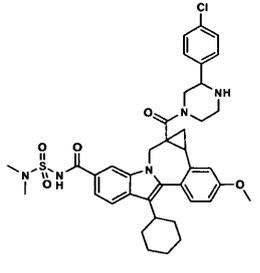
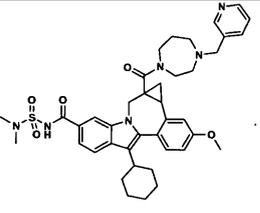
(continuación)

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

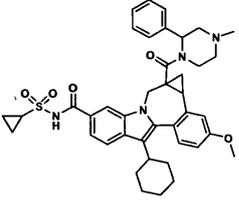
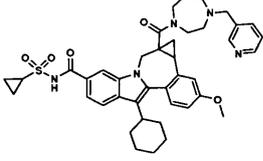
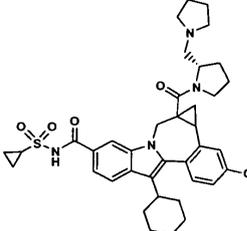
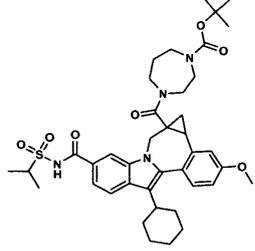
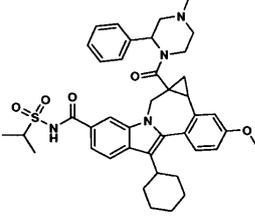
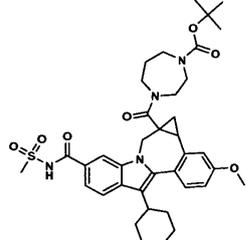
(continuación)

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

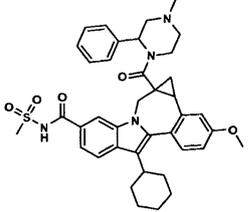
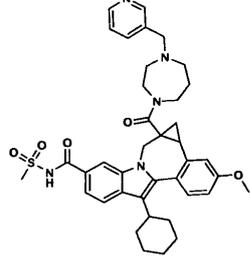
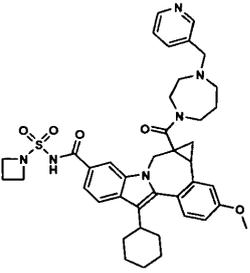
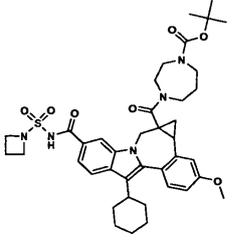
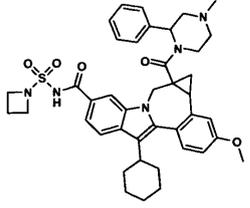
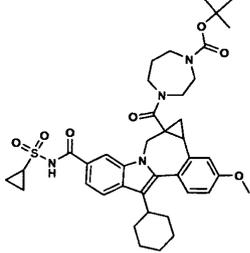
(continuación)

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

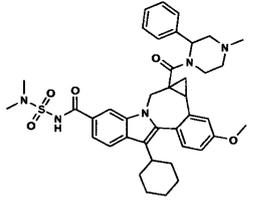
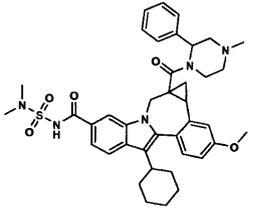
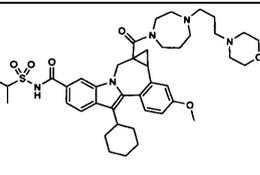
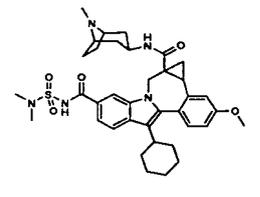
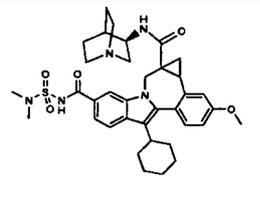
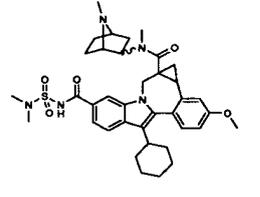
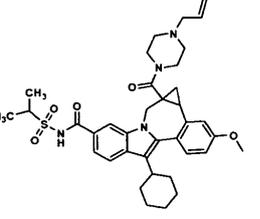
(continuación)

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

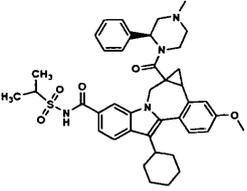
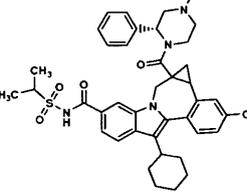
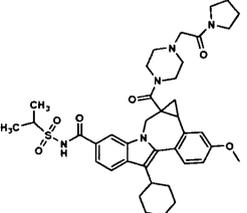
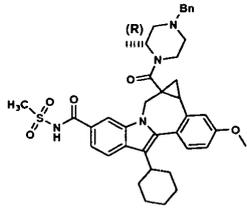
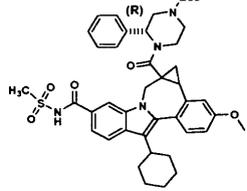
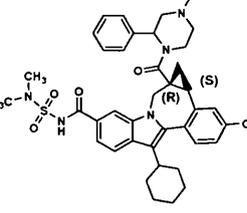
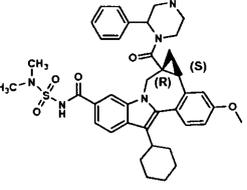
(continuación)

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

(continuación)

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

(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
<p>Cl<sub>50</sub> A &gt; 1 μM; B 0,003 μM – 1 μM; CE<sub>50</sub>: C &gt; 10 μM; D 1 μM – 10 μM; E 1,0 μM – 0,02 μM</p>		

Composiciones farmacéuticas y Procedimientos de tratamiento

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

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

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

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

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

- 15

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

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

También se describe el procedimiento para inhibir la función del replicón de VHC que comprende poner en contacto el replicón de VHC con un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo.

- 25 También se describe un procedimiento para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC que comprende poner en contacto la proteína NS5B de VHC con un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo.

También se describe un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón de VHC. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.

- 30 También se describe un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con (antes de, después de, o de forma concurrente con) otro compuesto que tenga actividad anti-VHC.

También se describe un procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón.

- 35 También se describe el procedimiento en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

También se describe el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

También se describe el procedimiento en el que la ciclosporina es ciclosporina A.

- 40 También se describe el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de la respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

- 45 También se describe el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada del grupo constituido por metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un análogo nucleósido para el tratamiento de una infección por el VHC.

También se describe el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana en el ciclo de vida del VHC distinta de la proteína NS5B del VHC.

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

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

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

- 5 Los compuestos de esta invención se administran por lo general en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que es necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones.
- 10 Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes y se usan generalmente excipientes convencionales (tales como agentes ligantes y agentes humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) para las composiciones.
- 15 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación farmacéutica y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones farmacéuticas son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. Generalmente, estarán presentes otros agentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 0,25-1000 mg/unidad.
- 20 Las composiciones líquidas están normalmente en los intervalos de dosificación farmacéutica unitaria. Generalmente, las composiciones líquidas estarán en un intervalo de dosificación farmacéutica unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, estarán presentes otros agentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.
- 25 La invención comprende todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Generalmente, la pauta de dosificación será similar a la de otros agentes usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria variará de 1-100 mg/kg de peso corporal por día. Generalmente, se requiere más compuesto oralmente y menos parenteralmente. La pauta de dosificación específica, sin embargo, se determinará por un médico usando el criterio médico habitual.
- 30 La invención también incluye procedimientos en los que el compuesto se administra en un tratamiento terapéutico de combinación. Es decir, el compuesto puede usarse combinado con, pero de manera separada de, otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto se administrará en general en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal por día en combinación con otros agentes. Los otros agentes se administrarán generalmente en cantidades usadas terapéuticamente. La pauta de dosificación específica, sin embargo, se determinará por un médico usando criterio médico habitual.
- 35

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

Tabla 3.

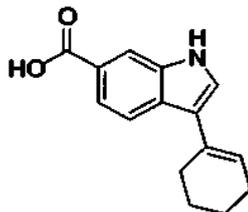
Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
Omega IFN	IFN- $\omega$	BioMedicines Inc., Emeryville, CA
BILN-2061	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
Summetrel	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Switzerland
Pegasys	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Switzerland
Pegasys y Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Switzerland
CellCept	Inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Switzerland
Wellferon	IFN- $\alpha$ n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Albuferon - $\alpha$	IFN- $\alpha$ 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA

(continuación)

Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
IDN-6556	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	Inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A y Zadaxin	IFN- $\alpha$ 2b/al-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirin	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN- $\beta$ y EMZ701	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
T67	Inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
VX-497	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
VX-950/LY-570310	Inhibidor de serina proteasa	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-002	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

## Descripción de realizaciones específicas

- 5 Los compuestos de Formula I ilustrados en los esquemas precedentes se pueden purificar en general por cromatografía de fase inversa usando una columna C-18 preparativa que emplee gradientes de metanol – agua que contengan 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA), y usando un sistema de Cromatografía Preparativa de Alta Resolución Shimadzu que emplea una columna S5 XTERRA 30 x 100 mm a un caudal de 40 ml/min con un gradiente de 12 min. Se usó un reactor de microondas Emrys Optimizer personal para las reacciones con ayuda de microondas. Los pesos moleculares y purezas se determinaron normalmente usando un sistema de CLEM Shimadzu que usaba una columna Phenomenex-Luna de 3,0 x 50 mm S10 de fase inversa que empleaba un caudal de 4 ml/min usando un gradiente de TFA al 0,1% en metanol / H<sub>2</sub>O [0-100% en 2 min, con un tiempo de ejecución de 3 min]. Los espectros de RMN se obtuvieron normalmente en un instrumento Bruker a 500 o 300 MHz. Las placas de ácido silícico preparativas tenían 20 x 20 cm con una capa de 1000 micrómetros de gel de sílice GF.
- 10

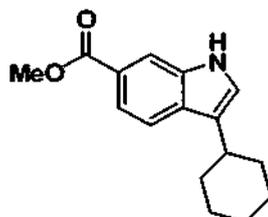
**Intermedio 1**

5 *Ácido 3-ciclohexenil-1H-indol-6-carboxílico.* Se añadió ciclohexanona (96 ml, 0,926 mol) a una solución agitada de ácido metilindol-6-carboxílico (50,0 g, 0,335 mol) en metanol (920 ml) a 22 °C. Se añadió en porciones durante 10 minutos metóxido sódico metanólico (416 ml de 25% p/p, 1,82 mol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua fría y se acidificó con solución de HCl al 36%. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó sobre pentóxido de fósforo (0,1 mm) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido color castaño (80,9 g, 97,5% de rendimiento).

**Intermedio 2**

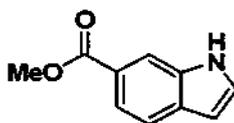
10 *Ácido 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico.* Se añadió ácido 3-ciclohexenil-1H-indol-6-carboxílico (38 g) a un frasco de Parr, seguido por metanol (100 ml) y THF (100 ml). Se llenó el frasco con argón y se añadió paladio al 10% sobre carbón. Se practicó entonces el vacío en el matraz y se volvió a llenar a continuación con H<sub>2</sub> hasta una presión de 379,21 kPa, y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a TA. El catalizador se separó entonces por filtración a través de Celite. La concentración del filtrado proporcionó el producto deseado como un sólido color púrpura pálido (30,6 g, 79%). EM-IEP m/z 244 (MH<sup>+</sup>).

15

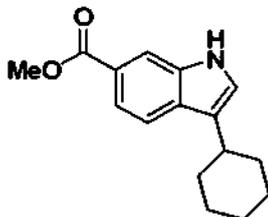
**Intermedio 3**

20 *3-Ciclohexol-1H-indol-6-carboxilato de metilo.* Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) a una mezcla agitada de ácido 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (30,4 g, 0,125 mol) en metanol (300 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas, se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 150 ml, momento en que se produjo la cristalización. El filtrado se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con metanol frío seguido por éter dietílico proporcionando el producto deseado como un sólido color púrpura pálido (22,2 g, 69% de rendimiento). EM-IEP m/z 258 (MH<sup>+</sup>); RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (m, 4H), 1,63 (s, 1H), 1,78 (m, 3H), 2,06 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 3,90 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H).

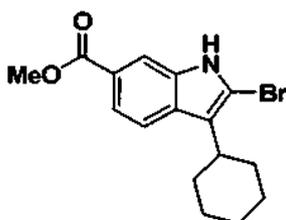
25

**Intermedio 4**

30 *1H-Indol-6-carboxilato de metilo.* Se añadió una solución en éter de diazometano (620 ml) lentamente a una suspensión enfriada (-15 °C) y agitada de ácido 6-indol carboxílico (45 g, 0,27 mol) en éter dietílico (250 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora más a -15 °C, después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición lenta de ácido acético (50 ml). La mezcla resultante se concentró entonces a presión reducida, y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre sílice (60 - 120), usando DCM como eluyente.

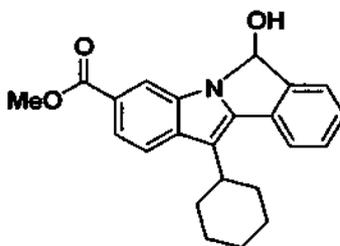
**Intermedio 5**

- 5 *3-Ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo.* Se añadió ciclohexanona (42,46 ml, 0,40 mol) en una única porción a una solución agitada de indol-6-carboxilato de metilo (47,8 g, 0,27 m) en diclorometano seco (500 ml). La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 10 °C y se añadió ácido trifluoroacético (63,13 ml, 0,8 m) gota a gota seguido por trietil silano (174,5 ml, 1,09 m). Tras la adición, se dejó elevar la temperatura hasta ta, después de lo cual se agitó durante otras 12 horas. Se añadió entonces diclorometano (200 ml) y la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato sódico al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (60 - 120) usando como eluyente mezcla de hexano - acetato de etilo (9,5:0,5). Las fracciones homogéneas se reunieron y se evaporaron dando 60 g del producto deseado (85%). Los datos analíticos de este material fueron consistentes con los observados con una muestra preparada por la vía alternativa descrita antes.

**Intermedio 6**

- 15 *2-Bromo-3-ciclohexil-2-1H-indol-6-carboxilato de metilo.* Se añadió tribromuro de piridinio seco (12,0 g, 38 mmol) en una porción a una solución agitada y enfriada (baño de hielo/agua) de 3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (7,71 g, 30 mmol) en una mezcla de THF (80 ml) y cloroformo (80 ml). El matraz se retiró del baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó secuencialmente con NaHSO<sub>3</sub> 1M (2 x 50 ml) y HCl 1N (50 ml). Esto se secó entonces sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El  
20 concentrado se trató con hexanos y el precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el producto deseado como un sólido blanquecino (5,8 g, 58%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (m, 3H), 1,85 (m, 7H), 2,81 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

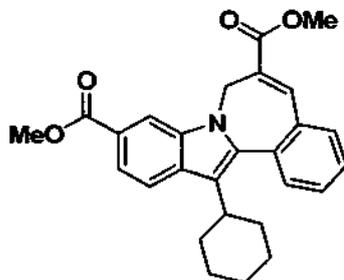
- 25 Las aguas madre de hexano se concentraron y el residuo se disolvió en hexano/acetato de etilo (5:1). La solución se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice con los mismos disolventes. La concentración del eluato seguida por adición de hexano (10 ml) dio lugar a la preparación de más producto que se recogió por filtración proporcionando 2,8 g (28%) del producto deseado.

**Intermedio 7**

- 30 *11-Ciclohexil-6-hidroxi-6H-isoindolo[2,1-a]-3-indol-3-carboxilato de metilo.* Una mezcla agitada de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (10,1 g, 30 mmol), ácido 2-formilfenilborónico (5,4 g, 36 mmol), LiCl (3,8 g (90 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,6 g, 1,38 mmol) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M (40 ml) y EtOH-tolueno 1:1 (180 ml) se calentó bajo nitrógeno a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta TA, y se extrajo con EtOAc (2X 100 ml). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó (MSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 13,3 g de producto bruto. Este material se trituró con DCM y hexanos  
35 proporcionando el producto deseado puro (7,52 g, 70%). CL-EM: m/e 360 (M-H); 344 (M-17)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,33 - 1,60 (m, 4 H) 1,77-2,01 (m, 6 H) 2,80 (d, J = 11,83 Hz, 1H) 3,02-3,18 (m, 1H) 3,89 (s, 3 H) 6,49 (d, J = 11,33 Hz, 1H) 7,34 (t, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,46 (t, J = 7,55 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 7,30 Hz, 1H) 7,66 -

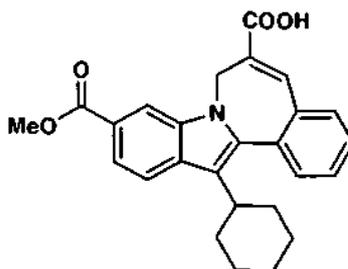
7,74 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 7,81 Hz, 1H) 8,21 (s, 1 H).

#### Intermedio 8



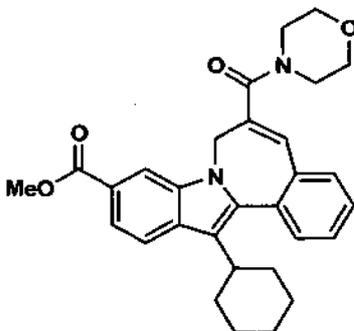
- 5 *13-Ciclohexil-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de metilo.* Una suspensión agitada de 11-ciclohexil-6-hidroxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol-3-carboxilato de metilo (3,61 g, 10 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,91 g, 12 mmol) y 2-fosfonoacetato de trimetilo (2,86g, 14 mmol) en DMF anhidro (40 ml) se calentó a 60 °C bajo nitrógeno durante 3 h. La suspensión amarilla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió con agitación vigorosa. Un precipitado amarillo se formó y se recogió por filtración. El filtrado se lavo con agua, luego se secó al aire durante la noche proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo (4,124 g, 96%). CL/EM: m/e 430 (MH<sup>+</sup>);
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,30 - 1,46 (m, J = 14,86 Hz, 2 H) 1,55 (s, 2 H) 1,77 (s, 2 H) 1,85 - 2,18 (m, 4 H) 2,76 - 2,89 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,19 (s, 1H) 5,68 (s, 1H) 7,38 - 7,63 (m, 4 H) 7,74 (dd, J = 8,44, 1,39 Hz, 1 H) 7,81 - 7,98 (m, 2 H) 8,29 (d, J = 1,01 Hz, 1H).

#### Intermedio 9



- 15 *13-Ciclohexil-6-(carboxi)-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de metilo.* Se disolvió 13-ciclohexil-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de metilo (308 mg, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se trató con LiOH (173 mg, 7,2 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h, después de lo cual se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió H<sub>2</sub>O (5 ml) y la mezcla resultante se acidificó mediante la adición de la solución acuosa al 10% de HCl. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó al aire proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo brillante (290 mg, 97%). EM-IEP m/z [M+1]=415.
- 20

#### Intermedio 10



- 25 *13-Ciclohexil-6-(morfolinilcarbonyl)-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de metilo.* Se añadió TBTU (145 mg, 0,45 mmol) a una solución agitada de 13-ciclohexil-6-(carboxi)-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de metilo (125 mg, 0,30 mmol), morfolina (26 ml, 0,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina 200 ml, 1,15 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 22 °C durante 20 min. La solución resultante se inyectó entonces en una HPLC de fase inversa preparativa Shimadzu. La fracción que contenía producto se concentró en un Speed Vac® dejando ácido 13-ciclohexil-6-(morfolinilcarbonyl)-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico como un sólido amarillo (64 mg, 44%).
- 30 EM-IEP m/z 487 (MH<sup>+</sup>); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (m, 1H), 1,34-1,55 (m, 3 H), 1,77 (m, 2 H), 1,91 (m, 1

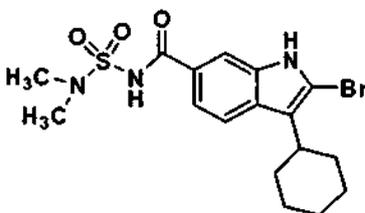
H), 2,06 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 2,97-3,85 (m, 8 H), 3,97 (s, 3 H), 4,45 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (m, 2 H), 7,57 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 8,55 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

#### Intermedio 11



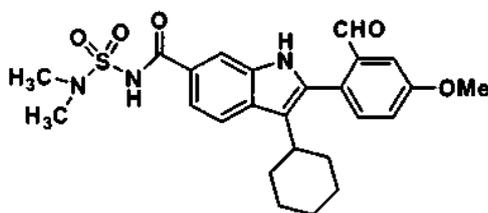
- 5 *Ácido 2-bromo-3-ciclohexil-2-1H-indol-6-carboxílico.* A una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-2-1H-indol-6-carboxilato de metilo (8,0 g, 23,79 mmol) en THF/MeOH (30 ml/30 ml) se añadió solución 10 N de NaOH (23,8 ml, 238 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 6 horas, luego a ta durante la noche. Esta se concentró entonces y se acidificó con solución concentrada de HCl hasta pH ~ 4. Se recogió un sólido pardusco como un producto bruto. (7,6 g, 99% de rendimiento). EM m/ 322(MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,696 min.

#### 10 Intermedio 12



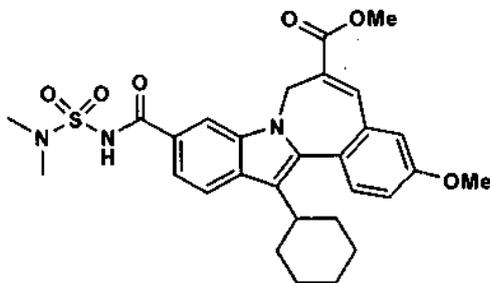
- 15 *2-Bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-indol-6-carboxamida.* Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol) a una solución agitada de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxílico (2,03 g, 6,3 mmol) en THF (6 ml) a 22 °C. La generación de CO<sub>2</sub> fue instantánea y cuando esta se redujo la solución se calentó a 50 °C durante 1 h y luego se enfrió hasta 22 °C. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (0,94 g, 7,56 mmol) seguido por la adición, gota a gota, de una solución de DBU (1,34 g ,8,8 mmol) en THF (4 ml). Se continuó agitando durante 24 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La fase de acetato de etilo se lavó con agua seguido por salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El extracto se concentró hasta sequedad dejando el producto del epígrafe como una espuma desmenuzable amarillo pálido, (2,0 g, 74 %, >90 % de pureza, estimada a partir de la RMN). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 - 1,49 (m, 3 H) 1,59 - 2,04 (m, 7 H) 2,74-2,82 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H).

#### Intermedio 13



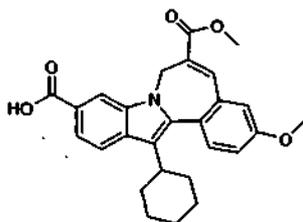
- 25 *3-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoyl)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida.* Una mezcla de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-indol-6-carboxamida (4,28 g, 0,01 mol), ácido borónico (2,7 g, 0,015 mol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (41 mg, 0,0001 mol), acetato de paladio (11,2 mg) y carbonato potásico finamente molido (4,24g, 0,02 mol) en tolueno (30 ml) se agitó bajo reflujo y bajo nitrógeno durante 30 min, momento en el cual el análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y agua, y luego se acidificó con un exceso de HCl diluido. La fase de acetato de etilo se recogió entonces y se lavó con HCl diluido, agua y salmuera. La solución orgánica se secó entonces (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró dando una goma. La goma se diluyó con hexanos (250 ml) y acetato de etilo (25 ml), y la mezcla se agitó durante 20 h a 22 °C tiempo durante el cual el producto se transformó en un sólido granular amarillo brillante (4,8 g) que se usó directamente sin purificación posterior.

## Intermedio 14



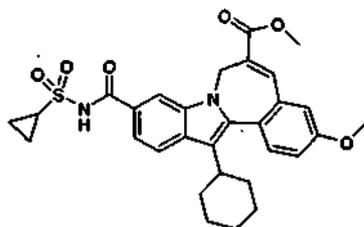
6-Carbomethoxy-13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-5H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida. Una mezcla de la 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indol-6-carboxamida (4,8 g, 0,01 mol), y carbonato de cesio (7,1 g, 0,02 mol) y el 2-fosfonoacetato de trimetilo (2,86 g, 0,014 mol) en DMF (28 ml) se agitó durante 20 h a una temperatura de baño de aceite de 55 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua y se acidificó con HCl diluido precipitando el producto bruto. El sólido se recogió, se secó y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (110 g) usando una solución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contenía ácido acético al 2%. Las fracciones homogéneas se reunieron y se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (3,9 g, 71 % de rendimiento). EM: 552 (M=H<sup>+</sup>).

## 10 Intermedio 15



Ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico. Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota a una suspensión agitada de 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-terc-butil 6-metilo (10 g, 20 mmol) en dicloroetano (30 ml) bajo N<sub>2</sub>. La solución verde oscura transparente se agitó a TA durante 2,5 h, se concentró hasta sequedad y se agitó con EtOAc (100 ml) durante la noche. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con EtOAc y Et<sub>2</sub>O proporcionando ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (8,35 g, 18,8 mmol, 94%) como un sólido amarillo que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 - 2,16 (m, 10H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06 - 4,29 (m, 1H), 5,54 - 5,76 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,1Hz, 1H). CLEM: m/e 446 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,21 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

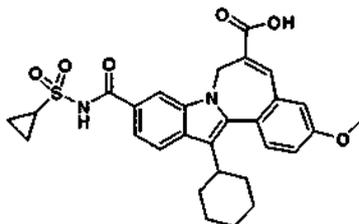
## Intermedio 16



13-Ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,82 g, 11,2 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (3,85 g, 8,65 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, se enfrió hasta ta, se trató con ciclopropanosulfonamida (1,36 g, 11,2 mmol), se agitó 10 min y luego se trató con la adición gota a gota de una solución de DBU (2,0 ml, 13 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (~30 ml), HCl 1N (ac.) (2 x 50 ml) y salmuera (~30 ml). Las fases acuosas reunidas se extrajeron con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1N (ac.) (~50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (~30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~100 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclaró con Et<sub>2</sub>O y se secó proporcionando 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (4,24 g, 7,73 mmol, 89%) como un sólido amarillo pálido que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 - 2,13 (m, 14H), 2,73 - 2,87 (m, 1H), 3,13 -

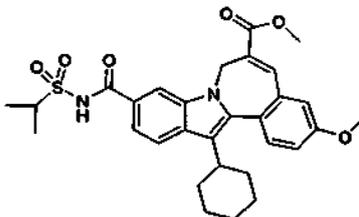
3,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,04 - 4,27 (m, 1H), 5,50 - 5,71 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,4, 1,1$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,11 (s ancho, 1H), 8,78 (s ancho, 1H). CLEM:  $m/e$  549 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,79 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

#### 5 Intermedio 17



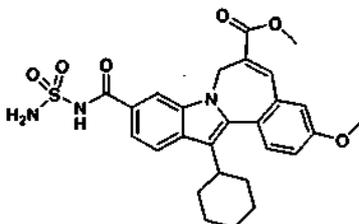
10 *Ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoi)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico.* Se disolvió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoi)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,8 mmol) en MeOH/THF (1:1, 24 ml) y se trató con NaOH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

#### Intermedio 18



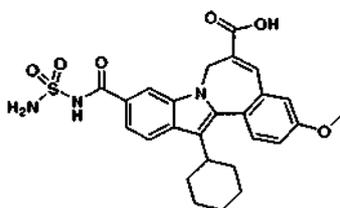
20 *13-Ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoi)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo.* Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (262 mg, 1,62 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (603 mg, 1,36 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5h, se enfrió hasta ta, se trató con propano-2-sulfonamida (200 mg, 1,62 mmol), se agitó 10 min y luego se trató con la adición gota a gota de una solución de DBU (0,27 ml, 1,8 mmol) en THF (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (-5 ml), HCl 1N (ac.) (2 x 10 ml) y salmuera (-5 ml). Las fases acuosas reunidas se extrajeron con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1N (ac.) (~10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (-5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~15 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclaró con Et<sub>2</sub>O y se secó proporcionando 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoi)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (640 mg, 1,2 mmol, 85%) como un sólido amarillo brillante que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 - 2,13 (m, 10H), 1,47 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 2,73 - 2,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06 - 4,26 (m, 1H), 4,09 (septuplete,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 5,51 - 5,71 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H). CLEM:  $m/e$  551 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,87 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

#### Intermedio 19



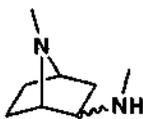
10-((Aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,23 g, 7,60 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (2,6 g, 5,8 mmol) en THF (11 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, se enfrió hasta ta, se trató con sulfamida (1,12 g, 11,7 mmol), se agitó 10 min y luego se trató con la adición gota a gota de una solución de DBU (1,8 ml, 11,7 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con EtOAc (80 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con HCl 1N (ac.) (2 x 100 ml). Las fases acuosas reunidas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera ½ saturada (~50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~75 ml) durante 1h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclaró con Et<sub>2</sub>O y se secó proporcionando 10-((aminosulfonilcarbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,8 g, 5,3 mmol, 91%) como un solido amarillo brillante que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 - 2,10 (m, 10H), 2,71 - 2,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,00 - 4,18 (m, 1H), 5,50 - 5,64 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s ancho, 1H), 9,49 (s, 1H). CLEM: m/e 524 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,60 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

### Intermedio 20



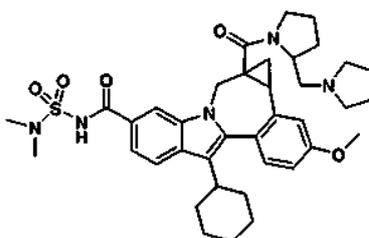
Ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico. Se disolvió 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (725 mg, 1,39 mmol) en MeOH/THF (1:1, 16 ml) y se trató con NaOH acuoso 1M (3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

### Intermedio 21



N,7-dimetil-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-amina. A una solución de bencil-(7-metil-7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-amina (500 mg, 2,31 mmol) en MeOH (10 ml) se añadieron Pd(OH)<sub>2</sub> con Pd al 20% sobre carbón (125 mg) y solución 12N de HCl (0,58 ml, 6,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un hidrogenador a 344,74 kPa durante la noche. El catalizador se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se secó a vacío dando un sólido parduzco como sal diclorhidrato. (430 mg, 87% de rendimiento). Procedimiento HPLC: Procedimiento A: % inicial de B = 0; % final de B = 100; Tiempo de gradiente = 3 min; Caudal = 4 ml/min; Longitud de onda= 220; Disolvente A = MeOH al 10% - H<sub>2</sub>O al 90% - TFA al 0,1%; Disolvente B = MeOH al 90% - H<sub>2</sub>O al 10% - TFA al 0,1%; Columna = Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10. EM m/z 141(MH<sup>+</sup>); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm existe como mezcla de diastereómeros.

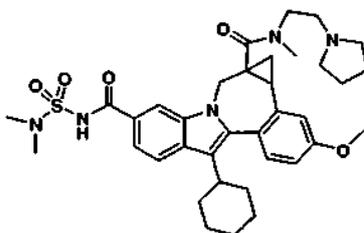
### Ejemplo 1



8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1a-((2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,1a,2,12b-

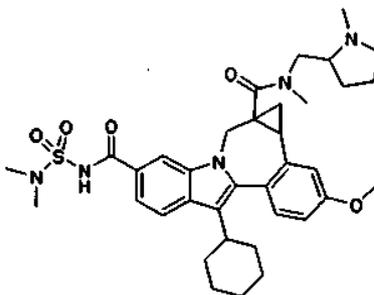
5 *tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida*. A una solución agitada de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a-(2H)-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), 1,3'-metilenopirrolidina (45 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,15 ml) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con MeOH (4,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando 8-ciclohexil-*N*-(((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (75 mg, 0,11 mmol, 75%) como un sólido blanco. Mezcla de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,68 - 2,49 (m, 21H), 2,59 - 2,84 (m, 2H), 2,88 - 3,22 (m, 10H), 3,36 - 3,80 (m, 4H), 3,86 - 3,91 (m, 3H), 3,93 - 4,08 (m, 1H), 5,06 - 5,16 (m, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,68 - 7,89 (m, 2H), 8,05 - 8,14 (m, 1H). CLEM: m/e 688 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,58 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

### Ejemplo 2



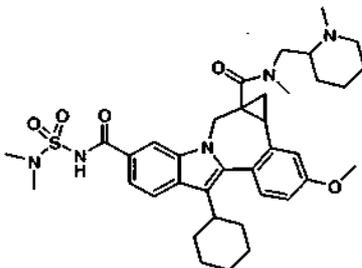
15 *8-Ciclohexil-*N*<sup>β</sup>-(((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-*N*<sup>1a</sup>-metil-*N*<sup>1a</sup>-(2-(1-pirrolidinil)etil))-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida*. A una solución agitada de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), *N*-metil-2-(pirrolidin-1-il)etanamina (37 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,15 ml) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con MeOH (4,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando 8-ciclohexil-*N*<sup>β</sup>-(((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-*N*<sup>1a</sup>-metil-*N*<sup>1a</sup>-(2-(1-pirrolidinil)etil))-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo [2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (60 mg, 0,091 mmol, 63%) como un sólido blanco. Se presenta como una mezcla 2:3 de rotámeros o atropoisómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,98 - 2,11 (m, 16H), 2,76 (s, 3,6H), 2,79 (s, 2,4H), 2,66 - 3,59 (m, 13H), 3,51 - 3,59 (m, 0,4H), 3,85 (s, 1,8H), 3,85 (s, 1,2H), 4,02 - 4,11 (m, 0,6H), 4,78 - 4,88 (m, 0,4H), 5,00 - 5,09 (m, 0,6H), 6,98 - 7,07 (m, 1H), 7,12 (*d*, *J* = 2,6 Hz, 0,6H), 7,21 (*d*, *J* = 2,6 Hz, 0,4H), 7,27 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,83 (m, 2H), 8,04 (s, 0,6H), 8,23 (s, 0,4H). CLEM: m/e 660 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,49 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

### Ejemplo 3



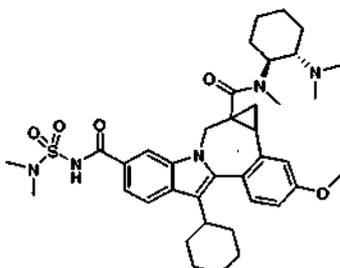
30 *8-Ciclohexil-*N*<sup>β</sup>-(((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-*N*<sup>1a</sup>-metil-*N*<sup>1a</sup>-((1-metil-2-pirrolidinil)metil))-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida*. A una suspensión agitada de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), *N*-metil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)metanamina 1,45 sal oxalato (75 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,15 ml) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y se añadieron más HATU (300 mg, 0,79 mmol) y *N*-metil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)metanamina 1,45 sal oxalato (80 mg, 0,31 mmol). Después de agitar a ta durante 4h, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y los precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se disolvieron en MeOH/DMF (4:1, 5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando 8-ciclohexil-*N*<sup>β</sup>-(((dimetilamino) sulfonyl)-11-metoxi-*N*<sup>1a</sup>-metil-*N*<sup>1a</sup>-((1-metil-2-pirrolidinil)metil))-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (66 mg, 0,10 mmol, 69%) como un sólido blanco. Mezcla de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,15 - 2,42 (m, 18H), 2,61 - 3,75 (m, 18H), 3,89 (s, 3H), 5,07 - 5,18 (m, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 1H). CLEM: m/e 660 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,42 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

## Ejemplo 4



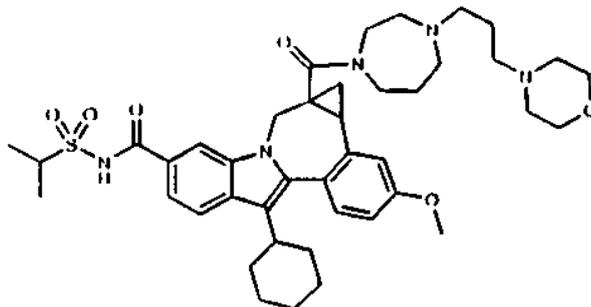
5 *8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-((1-metil-2-piperidinil)metil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida.* A una suspensión agitada de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), *N*-metil-1-(1-metilpiperidin-2-il)metanamina 1,5 sal oxalato (80 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,15 ml) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se añadieron más HATU (300 mg, 0,79 mmol) y *N*-metil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)metanamina 1,45 sal oxalato (80 mg, 0,29 mmol). Después de agitar a ta durante 4h, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y los precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se disolvieron en MeOH/DMF (1:1, 4 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando 8-ciclohexil-*N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-((1-metil-2-piperidinil)metil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida* (74 mg, 0,11 mmol, 76%) como un sólido blanco. Mezcla compleja de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,99 - 2,20 (m, 18H), 2,52 - 3,07 (m, 16H), 3,18 - 3,70 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,07 - 4,15 (m, 0,2H), 5,09 - 5,27 (m, 0,8H), 6,94 - 7,04 (m, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 7,78 - 7,87 (m, 1H), 8,04 - 8,17 (m, 1H). CLEM: m/e 676 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,48 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

## Ejemplo 5



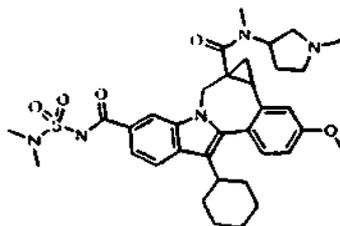
20 *8-Ciclohexil-N<sup>1a</sup>-((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida.* A una solución agitada de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), (1*R*,2*R*)-*N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>*-trimetilciclohexano-1,2-diamina (56 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,15 ml) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando 8-ciclohexil-*N<sup>1a</sup>-((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida* (39 mg, 0,057 mmol, 39%) como un sólido blanco. Se presenta como una mezcla ~4:6 de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,04 - 0,11 (m, 0,4H), 0,91 - 2,32 (m, 19,6H), 2,41 - 3,05 (m, 13H), 3,57 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,6H), 3,84 (s, 1,8H), 3,85 (s, 1,2H), 3,95 - 4,05 (m, 1,6H), 4,08 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,4H), 4,23 - 4,37 (m, 0,4H), 4,66 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,4H), 5,06 (d, *J* = 15,4 Hz, 0,6H), 7,02 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 0,4H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 0,6H), 7,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,6H), 7,21 - 7,29 (m, 1,4H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,4H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,4H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6H), 8,08 (s, 0,4H), 8,11 (s, 0,6H). CLEM: m/e 688 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención 2,37 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

## Ejemplo 6



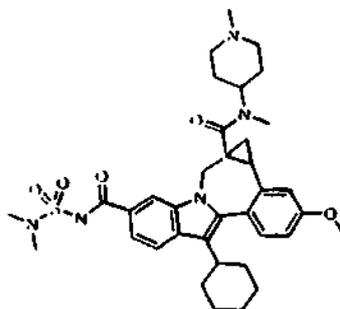
- 5 8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((4-3-(4-morfolinil)propil)-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. A una solución agitada de ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (39,0 mg, 0,071 mmol) y 4-(3-(1,4-diazepan-1-il)propil)morfolina (34,0 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,5 ml) y TEA (50 ml, 0,359 mmol) se añadió HATU (35 mg, 0,092 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4h. La reacción era completa por CLEM. La mezcla de reacción bruta se diluyó con MeOH (~1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc) proporcionando 8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((4-(3-(4-morfolinil)propil)-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-1,1a,2,12b-
- 10 tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (42,8 mg, 0,056 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se presenta como una mezcla compleja de rotámeros y/o atropoisómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,15 - 0,25 (m, 0,3H), 1,17 - 2,23 (m, 23,7), 2,37 - 3,20 (m, 15H), 3,49 - 4,15 (m, 10,3H), 5,20 (d, J = 15,0 Hz, 0,7 H), 6,94 - 7,04 (m, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 1H), 7,70 - 7,87 (m, 1H), 8,14 - 8,24 (m, 1H). CLEM: m/e 760 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,88 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

## 15 Ejemplo 7



- 20 8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-(1-metil-3-pirrolidinil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(1H)-dicarboxamida. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (120 mg, 0,22 mmol) y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina (33 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) y TEA (0,1 ml) se añadió HATU (108 mg, 0,28 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1%) proporcionando 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-(1-metil-3-pirrolidinil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (99 mg, 0,15 mmol, 70%) como un sólido amarillo. Se presenta como una mezcla 1:6 de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz,
- 25 MeOD) δ ppm 8,09 - 8,13 (m, 0,15H), 7,85 - 8,00 (m, 1,85H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 6,96 - 7,07 (m, 1H), 5,11 (dd, J=15,4, 3,3 Hz, 0,85H), 4,79 - 4,90 (m, 0,15H), 3,92 (s, 0,45H), 3,91 (s, 2,55H), 3,04 (s, 6H), 2,48 - 4,25 (m, 14H), 1,06 - 2,46 (m, 13,85H), 0,15 - 0,25 (m, 0,15H). CLEM: m/e 648 (M+H)<sup>+</sup>, Columna A. Tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,21 min.

## Ejemplo 8

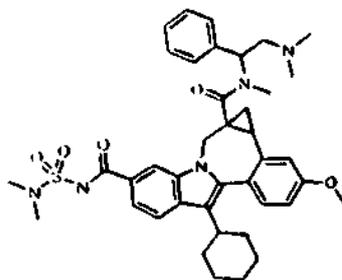


30

8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-(1-metil-4-piperidinil)-1,12b-

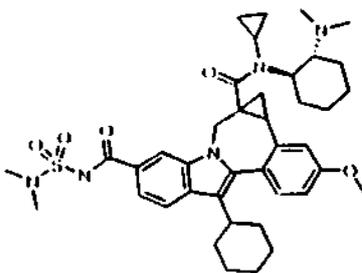
5 *dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida*. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol) y *N*,1-dimetilpiperidin-4-amina (15 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,05 ml) se añadió HATU (45 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep  
 10 (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1%) proporcionando 8-ciclohexil-*N*<sup>β</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-*N*<sup>1a</sup>-metil-*N*<sup>1a</sup>-(1-metil-4-piperidinil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (51 mg, 0,077 mmol, 85%) como un sólido amarillo. Se presenta como una mezcla 1:6 de rotámeros o atropoisómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,05 - 8,09 (m, 0,15H), 7,84 - 7,95 (m, 1,85H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,15H), 7,56 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,85H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 15,4 Hz, 0,85H), 4,76 - 4,87 (m, 0,15H), 4,01 - 4,22 (m, 1H), 3,92 (s, 0,45H), 3,90 (s, 2,55H), 3,64 (d, J = 15,4 Hz, 0,85H), 3,37 - 3,82 (m, 2,15H), 3,03 (s, 6H), 2,83 (s, 3H), 2,47 - 3,28 (m, 7H), 1,03 - 2,30 (m, 15,85H), 0,16 - 0,27 (m, 0,15H). CLEM: m/c 662 (M+H)<sup>+</sup>, columna A, tiempo de gradiente: 2 min, tiempo de retención 1,19 min.

### Ejemplo 9



15 *8-Ciclohexil-*N*<sup>1a</sup>-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)-*N*<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-*N*<sup>1a</sup>-metil-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida*. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (60 mg, 0,11 mmol) y *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-trimetil-*N*<sup>2</sup>-feniletano-1,2-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,06 ml) se añadió HATU (54 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con MeOH y se purificó por  
 20 HPLC prep (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1%) proporcionando 8-ciclohexil-*N*<sup>1a</sup>-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)-*N*<sup>β</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-*N*<sup>1a</sup>-metil-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (69 mg, 0,097 mmol, 88%) como un sólido amarillo. Se presenta como una mezcla compleja de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,13 (s ancho, 0,06H), 8,04 (s ancho, 0,2H), 7,87 - 7,97 (m, 1,54H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 0,2H), 7,39 - 7,65 (m, 4H), 7,19 - 7,38 (m, 3H), 7,18 (d, J = 2,2, 0,8H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 0,2H), 4,72 - 6,29 (m, 2H), 3,86 - 3,91 (m, 3H), 3,74 - 4,23 (m, 1H), 3,51 - 3,69 (m, 1,5H), 3,21 - 3,32 (m, 0,5H), 2,92 - 3,13 (m, 9H), 2,37 - 2,90 (m, 8H), 1,06 - 2,23 (m, 11,8H), 0,15 - 0,26 (m, 0,2H). CLEM: m/e 712 (M+H)<sup>+</sup>, columna A, tiempo de gradiente: 4 min, tiempo de retención 2,38 min.

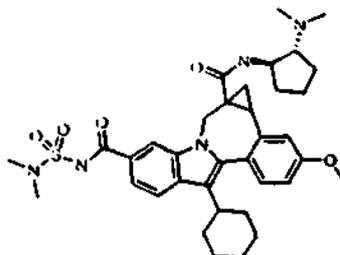
### Ejemplo 10



30 *8-Ciclohexil-*N*<sup>1a</sup>-ciclopropil-*N*<sup>1a</sup>-((1R,2R)-2(dimetilamino)ciclohexil)-*N*<sup>3</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida*. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (60 mg, 0,11 mmol) y (1*R*,2*R*)-*N*<sup>1</sup>-ciclopropil-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetilciclohexano-1,2-diamina (26 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,06 ml) se añadió HATU (54 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1h, se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1%) proporcionando 8-ciclohexil-*N*<sup>1a</sup>-ciclopropil-*N*<sup>1a</sup>-  
 35 ((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)-*N*<sup>β</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (40 mg, 0,056 mmol, 51%) como un sólido amarillo. Se presenta como una mezcla 1:3 de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,09 (s, 0,75H), 8,01 (s, 0,25H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 0,75H), 7,87 - 7,94 (m, 0,25H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 0,25H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 0,75H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,75H), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 0,25H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,75H), 6,97 - 7,06 (m, 0,25H), 5,54 (d, J = 15,7 Hz, 0,75H), 4,92 - 5,00 (m, 0,25H), 4,29 - 4,40 (m, 0,25H), 3,92 (s, 0,75H), 3,91 (s, 2,25H), 3,81 - 4,10 (m, 1H), 3,61 (d, J = 15,7 Hz, 0,75H), 3,04 - 3,52 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,62 - 3,01 (m, 8H), 0,68 - 2,30 (m, 23,75H), 0,13 - 0,21 (m, 0,25H). CLEM: m/e 716 (M+H)<sup>+</sup>, columna A, tiempo de gradiente: 4 min, tiempo de

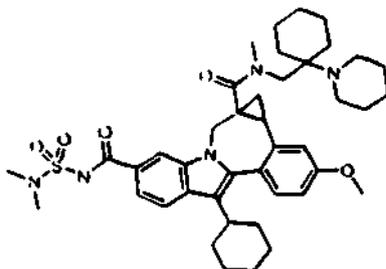
retención 2,56 min.

### Ejemplo 11



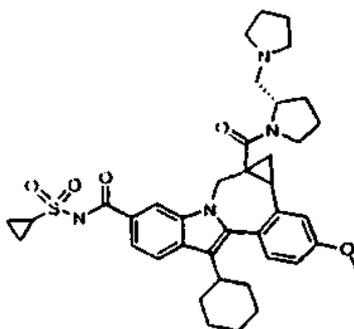
- 5 *8-Ciclohexil-N<sup>5a</sup>-((1R,1R)-2-(dimetilamino)ciclopentil)-N<sup>6</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida.* A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (60 mg, 0,1 mmol) y (1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetilciclopentano-1,2-diamina (18 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,06 ml) se añadió HATU (54 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1h, se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1%) proporcionando 8-ciclohexil-N<sup>5a</sup>-((1R,2R)-2-
- 10 (dimetilamino)ciclopentil)-N<sup>6</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (33 mg, 0,050 mmol, 45%) como un sólido amarillo. Mezcla compleja de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (s ancho, 0,15H), 8,22 (s ancho, 0,6H), 8,08 (s ancho, 0,15H), 7,75-8,01 (m, 1,1H), 7,52 - 7,66 (m, 1H), 6,98 - 7,37 (m, 3H), 4,87 - 5,85 (m, 1H), 4,07 - 4,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,46 - 3,77 (m, 1H), 3,03 3,05 (m, 6H), 2,77 - 3,29 (m, 4H), 1,18 - 2,68 (m, 22,85H), 0,16 - 0,24 (m, 0,15H). CLEM: m/e 662
- 15 (M+H)<sup>+</sup>, columna A, tiempo de gradiente: 4 min, tiempo de retención 2,17 min.

### Ejemplo 12



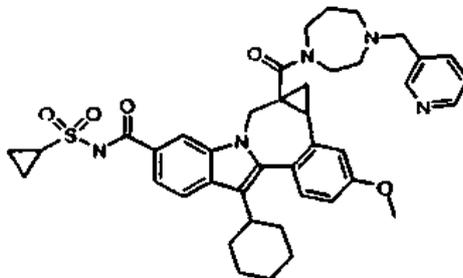
- 20 *8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-((1-(1-piperidinil)ciclohexil)metil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida.* A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (60 mg, 0,11 mmol) y N-metil-1-(1-(piperidin-1-il)ciclohexil)metanamina (30 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,06 ml) se añadió HATU (54 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1h, se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1%) proporcionando 8-ciclohexil-N<sup>6</sup>-
- 25 ((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-((1-(1-piperidinil)ciclohexil)metil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida (72 mg, 0,097 mmol, 88%) como un sólido amarillo. Se presentó como una mezcla 1:9 de rotámeros o atropoisómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,91 - 7,99 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,89 - 3,94 (m, 3H), 3,29 - 3,96 (m, 5H), 3,04 (s, 6H), 2,50 - 3,02 (m, 5H), 1,14 - 2,23 (m, 29,1H), 0,23 - 0,89 (m, 0,9H). CLEM: m/e 744 (M+H)<sup>+</sup>, columna A, tiempo de gradiente: 4 min, tiempo de retención 2,63 min.

### 30 Ejemplo 13



(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-((S)-1-(S)-1-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il))-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se preparó una sal de TFA (0,0556 g, 64%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,3X; EM m/z 710 (M+H).

#### Ejemplo 14

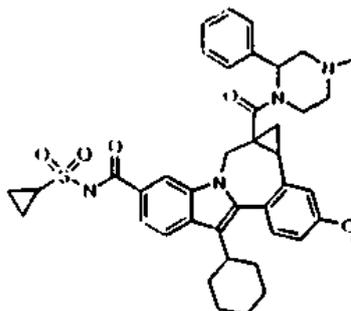


5

(+/-) 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(11-(4-(piridin-3-ilmetil)-1,4-diazepan-1-il))-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se preparó una sal de TFA (0,0612 g, 71%). Tiempo de retención de CL-EM: 2,97; EM m/z 722 (M+H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, ppm 0,13 - 0,42 (m, 1H), 1,04 - 1,54 (m, 9 H), 1,68 - 2,22 (m, 9 H), 2,63 (s, 2 H), 2,81 - 3,39 (m, 5 H), 3,63 (d,  $J = 15,11$  Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 4,16 (m, 3 H), 5,12 - 5,36 (m, 1 H), 6,98 (dd,  $J = 8,56, 2,27$  Hz, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,29 (d,  $J = 8,56$  Hz, 1 H), 7,74 - 7,99 (m, 3 H), 8,21 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,81 (d,  $J = 5,04$  Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H).

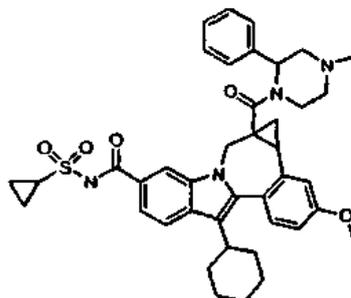
10

#### Ejemplo 15



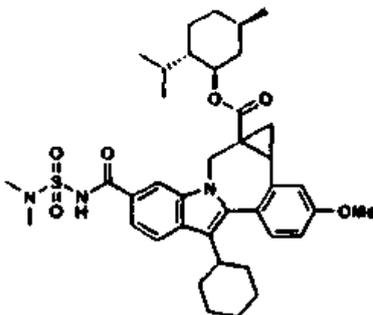
15 (+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il))-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se preparó una sal de TFA (0,0374 g, 43%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,15; EM m/z 707 (M+H).

#### Ejemplo 16



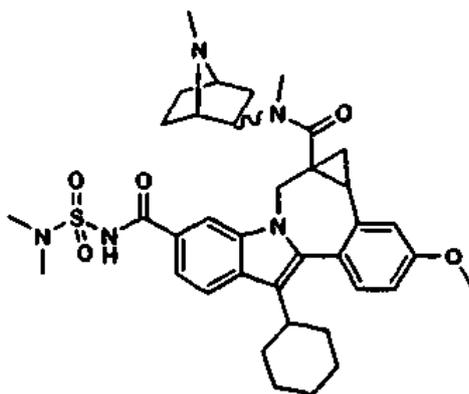
20 (+/-) 8-ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-1,2a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-8-carbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se preparó una sal de TFA (0,0532 g, 75%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,44; EM m/z 646 (M+H).

## Ejemplo 17



(1R,2S,5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexil-8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato. Procedimiento de la HPLC analítica: Disolvente A = MeOH al 10% - H<sub>2</sub>O al 90% - TFA al 0,1%. Disolvente B = MeOH al 90% - H<sub>2</sub>O al 10% - TFA al 0,1%, % Inicial de B = 0, % Final de B = 100. Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min. Columna: Xterra EM C18 S7 3,0 x 50mm; CL/EM: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 690,52. Tr de HPLC = 2,243 min. Procedimiento de la HPLC analítica: Disolvente A = MeCN al 5% - H<sub>2</sub>O al 95% - NH<sub>4</sub>OAc 10 mM. Disolvente B = MeCN al 95% - H<sub>2</sub>O al 5% - NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % Inicial de B = 0, % Final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Phenomenex Luna C18 5um 3,0 x 50 mm; CL/EM: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 690,42. Tr de HPLC = 2,108 min.

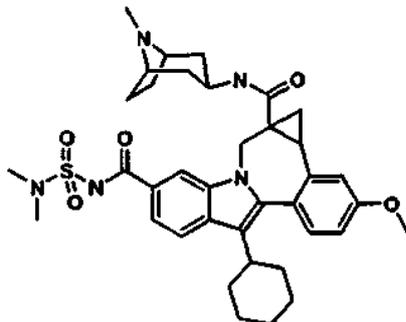
## 10 Ejemplo 18



8-Ciclohexil-N<sup>δ</sup>-(((dimetilamino)sulfonyl))-1,12b-dihidro-11-metoxi-N<sup>1a</sup>-metil-N<sup>1a</sup>-(7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida. A una solución de ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, (55 mg, 0,1 mmol) en DMSO (2,0 ml) se añadieron TBTU (48 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,105 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. A continuación, se añadió diclorhidrato de N,7-dimetil-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-amina (32 mg, 0,15 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Esta se concentró entonces y el residuo se purificó por HPLC prep en columna dando un sólido amarillo claro como sal de TFA final. (55 mg, 70% de rendimiento). Procedimiento HPLC: Procedimiento A: % inicial de B = 0; % final de B = 100; Tiempo de gradiente = 3 min; Caudal = 4 ml/min; Longitud de onda = 220; Disolvente A = MeOH al 10% - H<sub>2</sub>O al 90% - TFA al 0,1%; Disolvente B = MeOH al 90% - H<sub>2</sub>O al 10% - TFA al 0,1%; Columna = Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10. EM m/z 674(MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 2,558 min. (Procedimiento A). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ ppm existe como mezcla de diastereómeros.

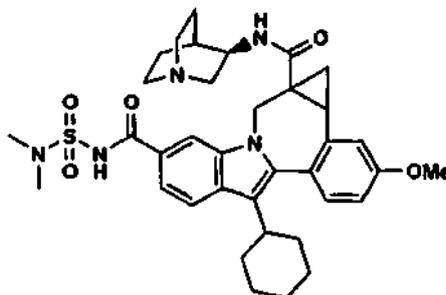
Los siguientes procedimientos generales pertenecen a los procedimientos experimentales usados para preparar los Ejemplos 2 y 3. Las HPLC analítica y CL/EM se llevaron a cabo usando un instrumento Shimadzu-VP con detección UV a 220 nm y Waters Micromass.

## Ejemplo 19



8-Ciclohexil- $N^5$ -(dimetilsulfonyl)-11-metoxi- $N^{1a}$ -(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo [2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida. Se preparó 8-ciclohexil- $N^5$ -(dimetilsulfamoil)-11-metoxi- $N^{1a}$ -(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida como una sal de ácido trifluoroacético a partir del acoplamiento del ácido. Ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico con diclorhidrato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina usando tetrafluoroborato de  $N,N,N',N'$ -tetrametiluronio (TBTU) y  $N,N$ -diisopropiletilamina en DMF a ta bajo  $N_2$ . Procedimiento de la HPLC analítica: Disolvente A = MeOH al 10% -  $H_2O$  al 90% - TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90% -  $H_2O$  al 10% - TFA al 0,1%, % Inicial de B = 0, % Final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra EM C18 S7 3,0 x 50mm; CL/EM: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 674,66, HPLC Tr = 1,712 min. Procedimiento de la HPLC analítica: Disolvente A = MeCN al 5% -  $H_2O$  al 95% -  $NH_4OAc$  10 mM, Disolvente B = MeCN al 95% -  $H_2O$  al 5% -  $NH_4OAc$  10 mM, % Inicial de B = 0, % Final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min. Columna: Phenomenex Lina C18 5  $\mu$ m 3,0 x 50 mm; CL/EM: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 674,42, Tr de HPLC = 1,277 min.

## 15 Ejemplos 20

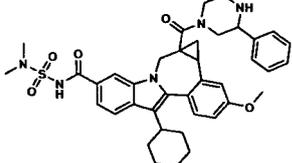
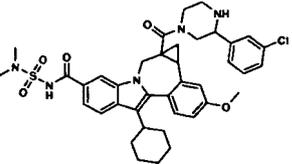
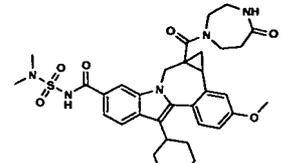
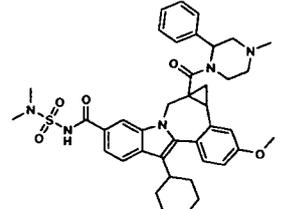
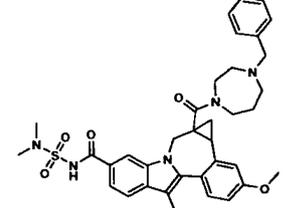
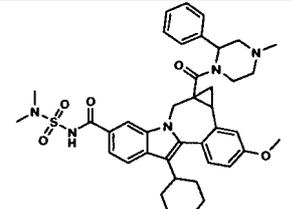
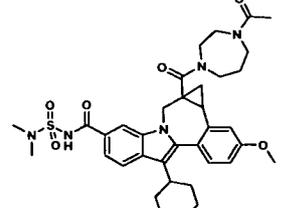


$N^{1a}$ -((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-8-ciclohexil- $N^5$ -((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d] indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida. El producto se preparó como una sal del ácido trifluoroacético. Procedimiento de la HPLC analítica: Disolvente A = MeOH al 10% -  $H_2O$  al 90% - TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90% -  $H_2O$  al 10% - TFA al 0,1%, % Inicial de B = 0, % Final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra EM C18 S7 3,0 x 50mm; CL/EM: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 660,62, Tr de HPLC = 1,663 min. Procedimiento de la HPLC analítica: Disolvente A = MeCN al 5% -  $H_2O$  al 95% -  $NH_4OAc$  10 mM, Disolvente B = MeCN al 95% -  $H_2O$  al 5% -  $NH_4OAc$  10 mM, % Inicial de B = 0, % Final de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Phenomenex Lina C18 5  $\mu$ m 3,0 x 50mm; CL/EM: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 660,35, Tr de HPLC = 1,253 min.

Los siguientes procedimientos generales pertenecen a los procedimientos experimentales que siguen a continuación hasta que se indique. El ácido (0,055 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF seca y esto estuvo seguido por la adición de HATU (0,083 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (0,083, 1,5 eq.). La solución se agitó durante 2 minutos y se añadió en amina prepesada (0,083 mmol, 1,5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 14 h y se purificó por HPLC preparativa. Procedimientos de gradiente de la HPLC Procedimiento A: Columna: Agilent SB CN 4,6 x 100 mm 3,5  $\mu$ m; fase móvil: agua,  $NH_4OH$  10 mM, ACN; Procedimiento B: Columna: Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm 5  $\mu$ m C18; fase móvil: agua, NaOH 10 mM, ACN; Procedimiento C: Columna: Waters x-Bidge C18 150 x 4,6 mm 5 micrómetros; fase móvil: agua,  $NH_4OH$  10 mM, ACN; Procedimiento D: Columna: Waters Xbridge 2,1 x 50 mm 5  $\mu$ m C18; fase móvil: agua,  $NH_4OH$  10 mM, ACN.

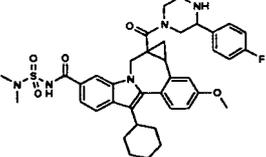
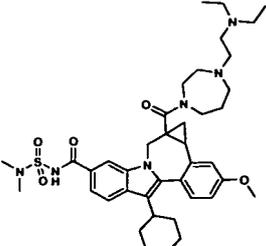
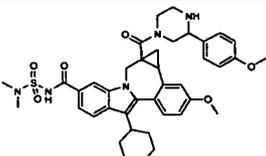
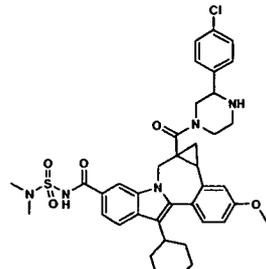
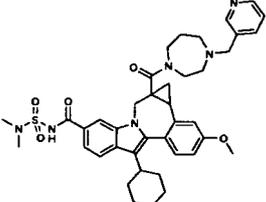
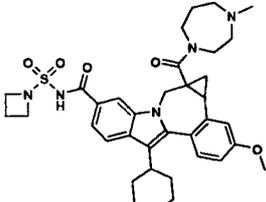
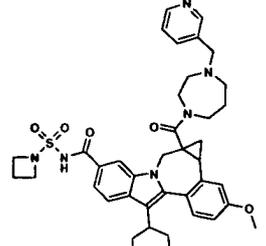
35

ES 2 390 191 T3

Estructura	Tiempo de retención HPLC	Pureza HPLC	Masa	Procedimiento HPLC
	4,97	95,4	696,4	Procedimiento A
	5,1	99	730,3	Procedimiento A
	4,16	96,5	648,28	Procedimiento A
	5,09	100	710,43	Procedimiento A
	5,41	96,1	724,41	Procedimiento A
	5,25	96,8	710,4	Procedimiento A
	6,24	94,7	676,33	Procedimiento B

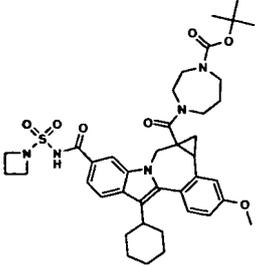
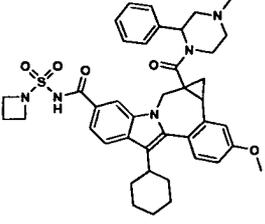
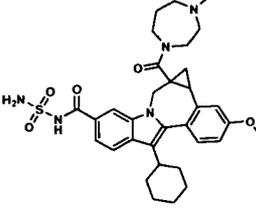
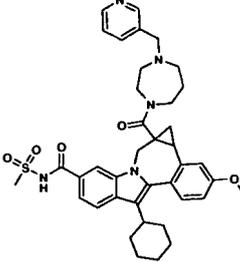
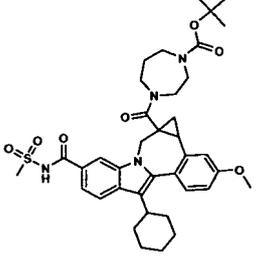
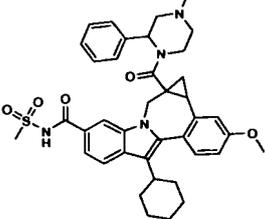
ES 2 390 191 T3

(continuación)

Estructura	Tiempo de retención HPLC	Pureza HPLC	Masa	Procedimiento HPLC
	6,93	100	714,33	Procedimiento B
	5,33	98,5	733,42	Procedimiento B
	6,59	100	726,33	Procedimiento B
	7,39	100	730,28	Procedimiento B
	6,06	95,1	725,38	Procedimiento B
	7,93	93,9	659,97	Procedimiento C
	8,17	100	737,28	Procedimiento C

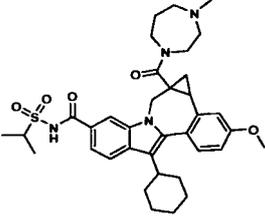
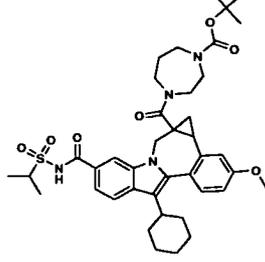
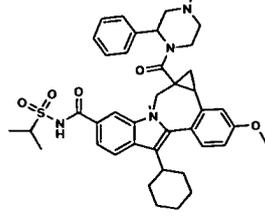
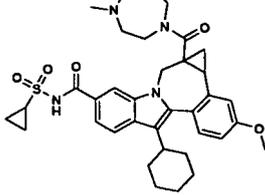
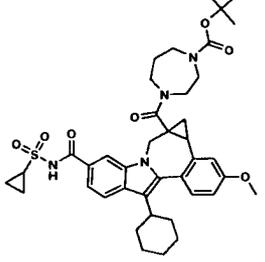
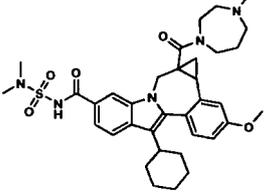
ES 2 390 191 T3

(continuación)

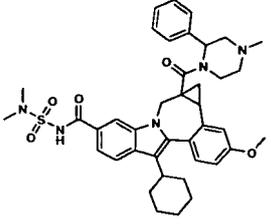
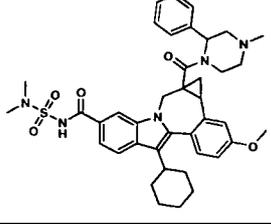
Estructura	Tiempo de retención HPLC	Pureza HPLC	Masa	Procedimiento HPLC
	10,13	97,9	746,29	Procedimiento C
	9,83	97,1	722,3	Procedimiento C
	2,04	96,3	619,84	Procedimiento D
	2,12	93,1	696,42	Procedimiento D
	2,54	100	705,44	Procedimiento D
	2,54	100	681,41	Procedimiento D

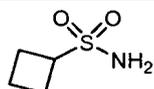
ES 2 390 191 T3

(continuación)

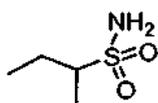
Estructura	Tiempo de retención HPLC	Pureza HPLC	Masa	Procedimiento HPLC
	7,48	100	647,21	Procedimiento D
	7,18	100	733,23	Procedimiento D
	6,99	100	709,22	Procedimiento D
	2,13	100	645,37	Procedimiento D
	3,02	100	731,41	Procedimiento D
	2,19	100,0	648,39	Procedimiento D

(continuación)

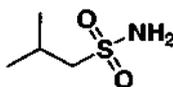
Estructura	Tiempo de retención HPLC	Pureza HPLC	Masa	Procedimiento HPLC
	2,97	95,3	710,43	Procedimiento D
	3,19	96,2	710,42	Procedimiento D



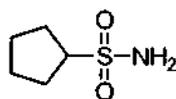
- 5 A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadió bromociclobutano (3,49 ml, 37,0 mmol) y 70 ml de éter dietílico. El matraz se enfrió hasta -78 °C (baño de acetona/hielo seco). A esta solución se añadió entonces, mediante jeringa, 2,0 eq. de una solución 1,7M de terc-butil litio (43,6 ml, 74,1 mmol). La mezcla se agitó durante 60 minutos, luego se añadió con cánula a un matraz de 500 ml que contenía cloruro de sulfurilo (6,00 ml, 74,1 mmol) en 30 ml de éter dietílico a -78 °C. La suspensión se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla blanca se diluyó con 40 ml de éter dietílico, se filtró y se dejó reposar. Se enfrió un matraz de fondo redondo de 500 ml y tres bocas equipado con una barra agitadora y THF seco (10 ml) hasta -65 °C con ayuda de un baño de hielo seco / isopropanol y se dispersó lentamente amoníaco gaseoso en el matraz. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de ciclobutanosulfonilo previamente sintetizado (5,2 g, 33,6 mmol) (mezcla bruta en aprox. 200 ml de éter/THF). Se continuó dispersando amoníaco gas durante otros 5 minutos. La mezcla se mantuvo a -65 °C durante 4 horas y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 100 ml de THF. El disolvente se evaporó dando 2,1 g de la sulfonamida deseada (46% de rendimiento) como un sólido oleoso amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,81 - 1,89 (m, 2 H), 2,16 - 2,22 (m, 2 H), 2,23 - 2,31 (m, 2 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 6,68 (s, 2 H).



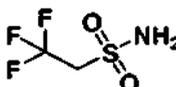
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 0,94 (m, 3 H), 1,20 (m, 3 H), 1,30 - 1,45 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,76 (m, 1H), 6,59 (s, 2 H).



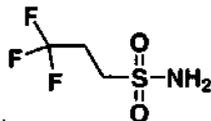
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,02 (d, J = 6,95 Hz, 6 H), 2,11 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 6,22 Hz, 2 H), 6,71 (s, 2 H).



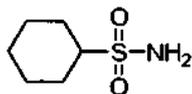
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 1,51 - 1,66 (m, 4 H), 1,86 (m, 4 H), 3,37 (m, 1 H), 6,65 (s, 2 H).



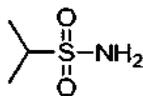
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D6): δ ppm 4,24 (m, 2 H), 7,46 (s, 2 H).



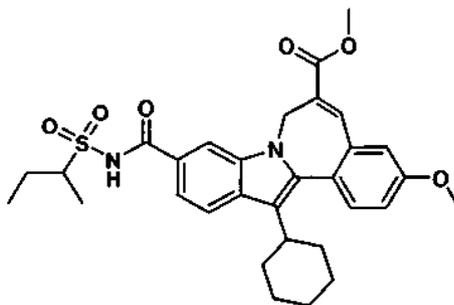
RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 2,70 (m, 2H), 3,20 (m, 2 H), 7,01 (s, 2 H).



- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 1,07 - 1,17 (m, 1H), 1,22 - 1,38 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,68 - 2,77 (m, 1 H), 6,57 (s, 2 H).

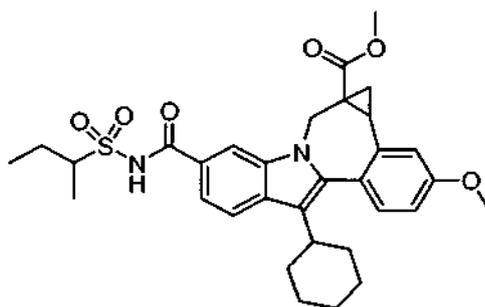


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 1,22 (d, J = 6,59 Hz, 6 H), 3,00 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H).

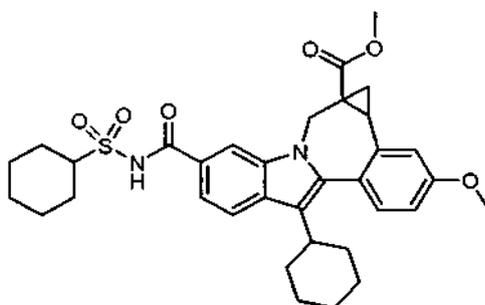


10

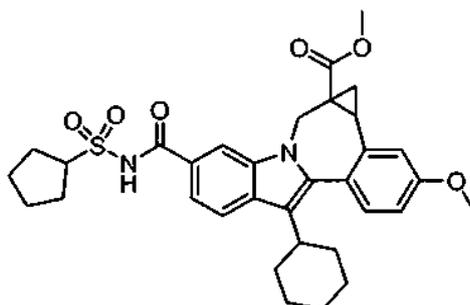
- 10-((Sec-butilsulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió ácido carboxílico 1 (575 mg, 1,291 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (460 mg, 2,84 mmol) en THF (15 ml) dando una solución amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora y luego se calentó hasta 70 °C, en un baño de aceite, durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y se añadió sec-butil sulfonamida (921 mg, 6,71 mmol) en 4 ml de THF junto con DBU puro (0,389 ml, 2,58 mmol). Se devolvió el matraz de fondo redondo al baño de aceite y se calentó durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con 100 ml de DCM, se lavó x3 con 100 ml de HCl 0,5 M, luego con 100 ml de H<sub>2</sub>O y finalmente con NaCl saturado. La mezcla orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando 713 mg de la acilsulfonamida 2 deseada como un sólido amarillo (96% de rendimiento) que se colocó a vacío durante la noche. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10m, C18, 4,6 x 30 mm, usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min., un tiempo de mantenimiento de 1 min., y un tiempo de análisis de 3 min. donde el disolvente A era MeOH al 10% / H<sub>2</sub>O al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 10% / MeOH al 90% / 1% ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass Platform para CL en modo electropulverización. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 0,84 - 0,92 (m, 3 H), 1,03 (t, J = 7,32 Hz, 3 H), 1,23 (m, 1 H), 1,28 - 1,44 (m, 7 H), 1,58 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 3 H), 2,17 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 3,69 (m, 2 H), 3,83 - 3,91 (m, 3 H), 7,02 (s, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 8,25 (s, 1 H). CL/EM: m/z 565,22, Rf 2,192 min., 97,5 % de pureza.
- 15
- 20
- 25
- 30



5-((Sec-butilsulfonyl)carbamoyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A 63,1 mg de NaOH al 95% en 5 ml de DMF seco en un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 629 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una solución del Intermedio 9 (en 7 ml de DMF) mediante jeringa y la reacción se agitó durante 15 - 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente hasta 0 °C con un baño de hielo, se añadió 1 ml de HCl 1 M seguido por 60 ml de agua helada. La mezcla heterogénea se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido amarillo se lavó con agua helada. El sólido se recogió en metanol al 2%/DCM y se purificó usando una MPLC Biotage Horizon que empleaba una columna 40+M con un gradiente de disolvente de metanol al 2%/DCM hasta metanol al 10% /DCM. Se obtuvieron 450 mg (62% de rendimiento) del compuesto como un sólido amarillo después de evaporación del disolvente. Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10m, C18, 4,6 x 30 mm, usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min., un tiempo de mantenimiento de 1 min., y un tiempo de análisis de 3 min. donde el disolvente A era MeOH al 10% / H<sub>2</sub>O al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 10% / MeOH al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma Micromass Platform para CL en modo electropulverización. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,03 - 1,14 (m, 3 H), 1,19 - 1,34 (m, 2,65 H), 1,43 (m, 5 H), 1,55 - 1,66 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,89 - 1,94 (m, 2 H), 1,99 - 2,14 (m, 3 H), 2,64 - 2,95 (m, 2 H), 3,35 (d, J = 15,00 Hz, 0,65 H), 3,48 (m, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,90 - 3,98 (m, 0,35 H), 5,17 (m, 0,35 H), 5,36 (m, 0,65 H), 6,91 - 6,98 (m, 1 H), 7,09 (m, 0,35 H), 7,16 (m, 0,65 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 7,52 - 7,65 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,09 (s, 0,35 H), 8,29 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 579,31, Rf 2,167 min., 95,2 % de pureza.

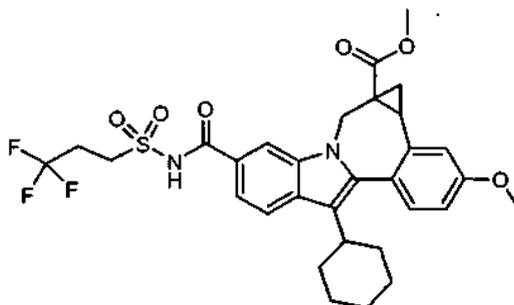


8-Ciclohexil-5-((ciclohexilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,23 (m, 0,35 H), 1,14 - 1,53 (m, 10 H), 1,60 - 1,79 (m, 3 H), 1,91 (m, 3 H), 2,09 (m, 1,65 H), 2,18 (m,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

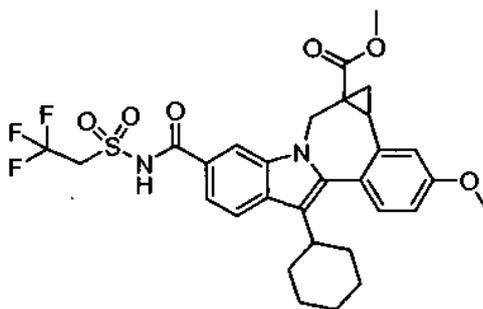


8-Ciclohexil-5-((ciclopentilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-

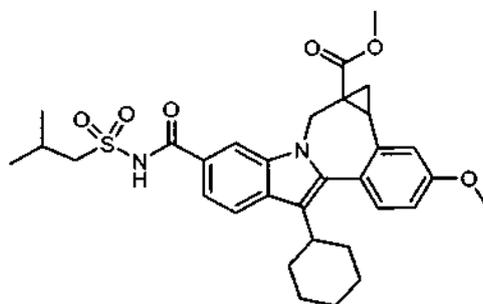
5 *carboxilato de metilo*. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 0,23 (m, 0,35 H), 1,27 (m, 2,65 H), 1,39 (m, 2 H), 1,60 - 1,79 (m, 7 H), 1,91 - 2,19 (m, 8 H), 2,67 - 2,97 (m, 2 H), 3,47 (m, 0,65 H), 3,50 (m, 3 H), 3,78 - 3,87 (m, 3 H), 4,10 (m, 0,35 H), 4,29 (m, 1 H), 5,22 (m, 0,35 H), 5,43 (m, 0,65 H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,14 (m, 0,35 H), 7,21 (m, 0,65 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 1 H), 8,10 (s, 0,35 H), 8,32 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 591,33, Rf 2,200 min., 100 % de pureza.



10 *8-Ciclohexil-11-metoxi-5-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo*. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,25 (m, 1,65 H), 1,41 (m, 2 H), 1,65 (m, 1 H), 1,76 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,61 - 2,84 (m, 6 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 3,35 - 3,40 (m, 0,65 H), 3,48 (m, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,86 (m, 3 H), 3,89 - 3,98 (m, 0,35 H), 5,18 (m, 0,35 H), 5,38 (m, 0,65 H), 6,96 - 7,01 (m, 1 H), 7,13 (m, 0,35 H), 7,20 (m, 0,65 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,13 (s, 0,35 H), 8,34 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 619,32, Rf 2,188 min., 99,5 % de pureza.



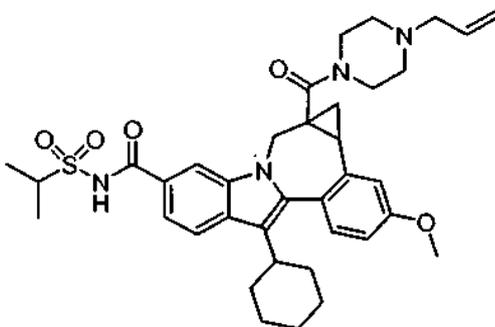
15 *8-Ciclohexil-11-metoxi-5-(((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo*. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 0,13 (m, 0,35 H), 1,18 (m, 1,65 H), 1,38 (m, 2 H), 1,57 - 1,62 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,96 - 2,05 (m, 1 H), 2,60 - 2,90 (m, 1,35 H), 3,17 - 3,22 (m, 0,65 H), 3,45 (m, 2 H), 3,74 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 4,04 - 4,10 (m, 3 H), 4,38 - 4,53 (m, 2 H), 5,06 (m, 0,35 H), 5,18 (m, 0,65 H), 6,90 - 6,96 (m, 1 H), 7,06 (m, 0,35 H), 7,13 (m, 0,65 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,63 (m, 0,65 H), 7,70 - 7,80 (m, 1,35 H), 8,14 (s, 0,35 H), 8,33 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 605,29, Rf 2,178 min., 96,5 % de pureza.



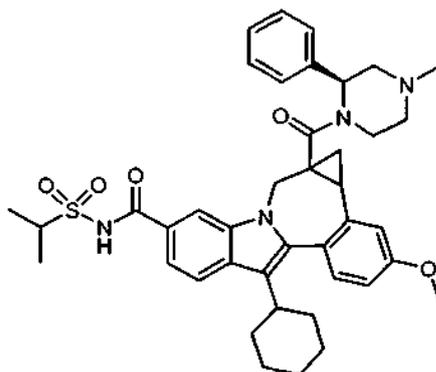
20  
25 *8-Ciclohexil-5-((isobutilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo*. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 0,17 (m, 0,35 H), 1,09 (m, 6 H), 1,22 (m, 1,65 H), 1,38 (m, 2 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,96 - 2,05 (m, 2 H), 2,15 - 2,39 (m, 1 H), 2,61 - 2,87 (m, 2 H), 2,96 (d, J = 6,22 Hz, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 5,06 - 5,11 (m, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,67 - 7,82 (m, 2 H), 8,20 (s, 0,35 H), 8,39 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 579,30, Rf 2,190 min., 96,2% de pureza.

30 *Procedimiento general para la transformación de ésteres de fórmula I a las amidas correspondientes*. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió hidróxido sódico 1 N (3 eq., 1,583 ml, 1,583 mmol) y éster con puente (1 eq., 0,528 mmol) en metanol (4,00 ml) y THF (4,00 ml) dando una solución amarilla. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron entonces 3 equivalentes de HCl 1 N, el producto se diluyó con acetato de etilo y

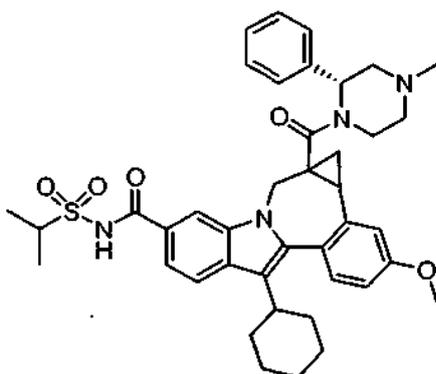
luego se extrajo, se lavó con salmuera y se secó sobre  $MgSO_4$ . La filtración y posterior evaporación de los volátiles dio los ácidos carboxílicos **2** en un rendimiento casi cuantitativo. A una solución 0,10 mmol del ácido carboxílico **2** en 1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra (DMF) en un vial de 2 dram equipado con una tapa a rosca revestida de Teflon™ se añadieron 0,3 mmol (3 eq.) de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluronio (TBTU) en 1,0 ml de DMF anhidro seguido por la adición de 0,2 mmol (2 eq.) de amina **3** en 1,0 ml de DMF anhidro y 0,4 mmol de N,N-diisopropiletilamina pura. La reacción se agitó en un mezclador VWR Vortex-Genie 2 durante la noche a temperatura ambiente. Se redujeron entonces los volúmenes de reacción en un Savant Speedvac y los productos brutos se recogieron en 1,2 ml de metanol y se purificaron usando HPLC preparativa Shimadzu que empleaba metanol/agua y 0,1% de ácido trifluoroacético tampón con una columna Phenomenex Luna, C18, 30 mm x 100 mm, 10 mm a un gradiente de 40-100% de B y un caudal de 40 ml/min. durante 10 minutos con un mantenimiento de 5-10 minutos, dando las carboxamidas **3** como sólidos amorfos amarillos (65% - 70% de rendimiento). Los datos de CL/EM de la purificación posterior se obtuvieron en una plataforma de CL analítica Shimadzu / Micromass Platform LC (ESI+) a 220 nm usando el siguiente grupo de condiciones: Columna I (Phenomenex 10 mm C18, 4,6 x 30 mm), Sistema disolvente I (gradiente de 0-100% de B donde B = metanol calidad HPLC al 90%/ ácido trifluoroacético al 0,1% / agua calidad HPLC al 10%), en 2 minutos con un mantenimiento de 1 minuto a un caudal de 5 ml/minuto.



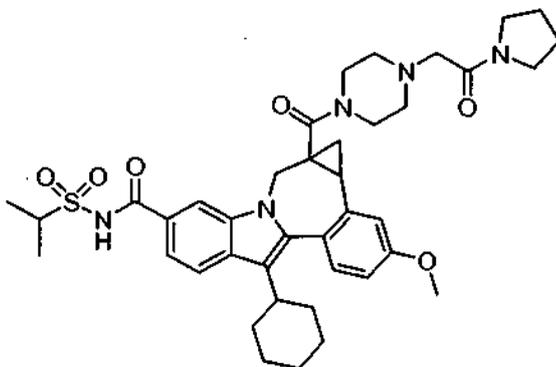
**(+/-)-8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(4-aliilpiperazin-1-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se purificó por HPLC prep y se aisló como una sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,128 min; EM m/z (M+H) 659. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $METANOL-d_4$ )  $\delta$  ppm 1,45 (11 H, m), 1,67 (1H, m), 1,83 (2 H, m), 2,06 (4 H, m), 2,64 (1 H, dd, J = 8,81, 5,79 Hz), 2,90-4,05 (10 H, m), 2,99 (1 H, m), 3,67 (1 H, d, J = 15,61 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,97 (1 H, m), 5,13 (1 H, d, J = 15,36 Hz), 5,66 (3 H, m), 7,04 (1 H, dd, J = 8,69, 2,64 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,56 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 8,56 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 8,56 Hz), 8,05 (1H, s).



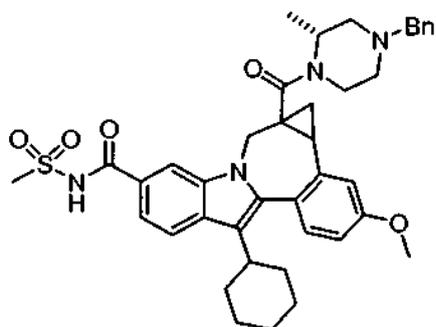
**(+/-)-8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(+)-4-metil-2-fenilpiperazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó con (+)-1-metil-3-fenilpiperazina. El producto se purificó por HPLC prep y se aisló como sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,210; EM m/z (M+H) 709. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de  $^1H$ .



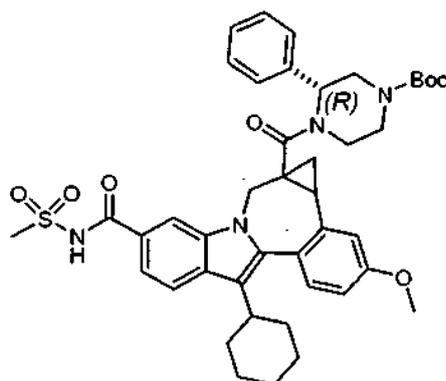
- 5 **(+/-)-8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(4-metil-2-fenilpiperazin-1-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se preparó con (-)-1-metil-3-fenilpiperazina. El producto se purificó por HPLC prep y se aisló como sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,201; EM m/z (M+H) 709. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles.



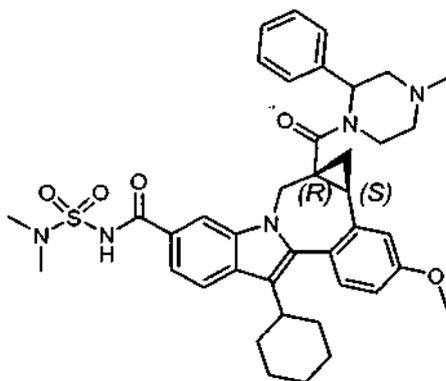
- 10 **(+/-)-8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se purificó por HPLC prep y se aisló como sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,145 min; EM m/z (M+H) 730. Se observó que el producto existía como rotámeros interconvertibles por RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, *METANOL-d<sub>4</sub>*)  $\delta$  ppm 1,41 (11 H, m), 1,69 (1H, m), 1,81 (2 H, s ancho), 2,04 (8 H, m), 2,62 (1 H, dd, J = 9,07, 6,04 Hz), 2,98 (1H, d, J = 3,27 Hz), 3,48 (8 H, m), 3,66 (1H, d, J = 15,36 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,95 (1H, m), 4,21 (3 H, m), 5,14 (1H, d, J = 15,36 Hz), 7,03 (4 H, dd, J = 8,31, 2,52 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,77 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,56 Hz), 7,59 (1 H, dd, J = 8,31, 1,51 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 8,56 Hz), 8,08 (1H, s).



- 15 **(+/-)-8-Ciclohexil-N-(metilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[(2R)-4-bencil-2-metil-piperazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se purificó por HPLC prep y se aisló como sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,053 min; EM m/z 695 (M+H).

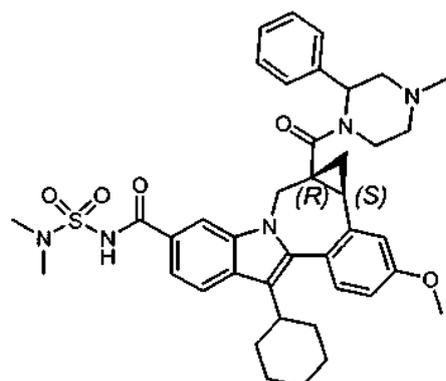


**(+/-)-8-Ciclohexil-N-(metilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(R)-4-(terc-butoxicarbonil)-2-fenilpiperazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se purificó por Prep HPLC. Tiempo de retención de CL-EM: 3,610 min; EM m/z (M+H-Boc) 667.



5

**(+/-)-8-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(+)-4-metil-2-fenilpiperazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se purificó por HPLC prep y se aisló como sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,183 min; EM m/z (M+H) 710.



10 **(+/-)-8-Ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[-]-4-metil-2-fenilpiperazin-1-carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.** El producto se purificó y se aisló como sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,156 min; EM m/z (M+H) 710.

Los siguientes compuestos se analizaron por los siguientes procedimientos de CLEM hasta que se indique:  
 Procedimiento de CLEM 1: % Inicial de B: 0, % Final de B: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H<sub>2</sub>O al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10% / MeOH al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.  
 Procedimiento de CLEM 2: % Inicial de B: 0, % Final de B: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de interrupción: 5 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10% / H<sub>2</sub>O al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10% / MeOH al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.

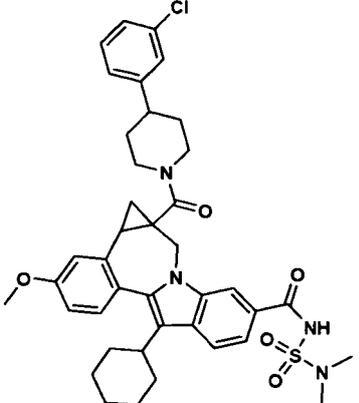
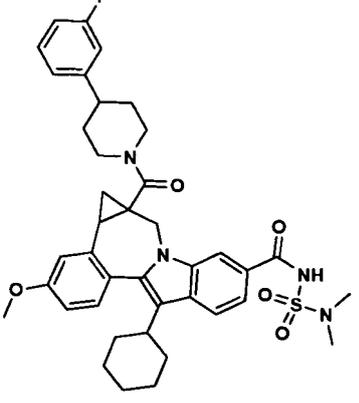
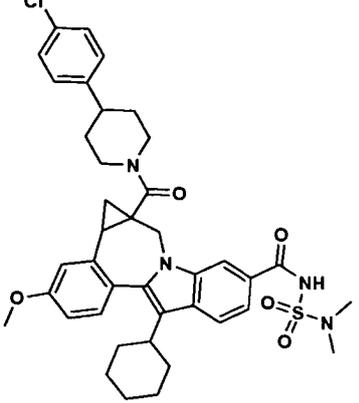
20 **Tetrahidro-2H-pirano-4-sulfonamida.** Se agitó a 80 °C durante 24 horas una mezcla de 4-clorotetrahidro-2H-pirano (1 g, 8,29 mmol) y etanotioato potásico (0,947 g, 8,29 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre hexano y NaOH 1N frío. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se eliminó el

disolvente proporcionando etanotioato de S-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo como un aceite marrón pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,68 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 3,55 (2 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,91 (2 H, dt, J = 11,83, 3,90 Hz). En una solución de etanotioato de S-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo en DCM (3 ml) y agua (3 ml) a -10 °C, se burbujeó cloro gas durante 5 minutos lentamente hasta que se mantuvo el color verdoso persistente. La mezcla se agitó durante 0,5 h a ta y se sopló con aire durante aprox. 5 minutos y se diluyó con éter (5 ml). La mezcla se añadió a hidróxido amónico concentrado (5 ml, 128 mmol) a 0 °C durante 10 min. La mezcla se agitó durante 1h y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice de 50,8 mm y eluyó con EtOAc/hexano (80% a 100%) proporcionando tetrahidro-2*H*-piran-4-sulfonamida como un sólido marrón (113 mg). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,88 (2 H, m), 2,08 (2 H, ddd, J = 12,72, 3,65, 1,76 Hz), 3,15 (1 H, tt, J = 12,06, 3,81 Hz), 3,40 (2 H, td, J = 11,96, 2,27 Hz), 4,11 (2 H, dd, J = 11,33, 4,28 Hz), 4,48 (2 H, s ancho).

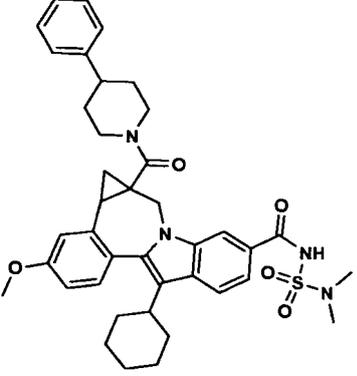
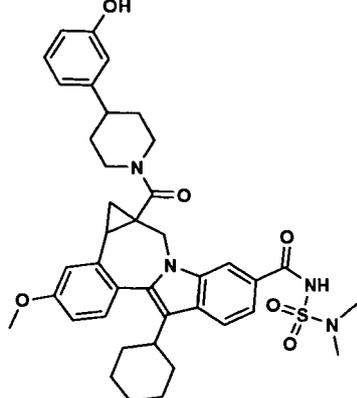
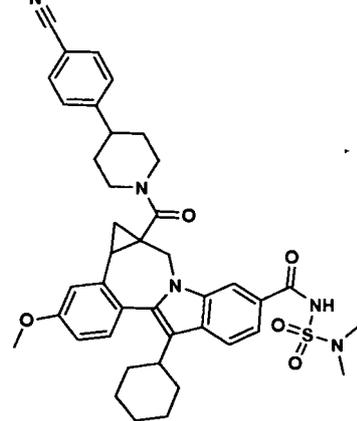
**Isloxazolidin-2-sulfonamida.** A una solución fría (0 °C) de clorosulfonil isocianato (0,437 ml, 5,02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió terc-BuOH (0,480 ml, 5,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 1h a 0 °C. A continuación se añadieron consecutivamente sal HCl de isoxazolidina (0,5 g, 4,56 mmol) y TEA (1,399 ml, 10,04 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1N enfriado en hielo, salmuera y luego se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto bruto aislado se purificó por columna Biotage 25M proporcionando isloxazolidin-2-ilsulfonilcarbamato de terc-butilo como un sólido beige (0,82 g, 71%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,50 (9 H, s), 2,38 (2 H, quin, J = 7,37 Hz), 3,81 (2 H, m), 4,19 (2 H, t, J = 7,30 Hz). A una solución fría (0-5 °C) de isloxazolidin-2-ilsulfonilcarbamato de terc-butilo (0,82 g, 3,25 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml, 35,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y se eliminó el disolvente proporcionando isloxazolidin-2-sulfonamida (0,229 g, 46%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,40 (2 H, quin, J = 7,32 Hz), 3,65 (2 H, m), 4,20 (2 H, t, J = 7,32 Hz), 4,83 (2 H, s ancho).

**1-Metilpiperidin-4-sulfonamida.** A una suspensión de magnesio (0,426 g, 17,51 mmol) en THF (50 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (0,058 ml, 0,674 mmol) y se agitó durante 10 min y luego se añadió 4-cloro-1-metilpiperidina (1,8 g, 13,47 mmol) en THF (4 ml) y la mezcla se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La solución enfriada del cloruro de (1-metilpiperidin-4-il)magnesio se añadió mediante cánula a una solución fría (-78 °C) de cloruro de sulfurilo (1,3 ml, 16 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h y se enfrió hasta -78 °C y burbujeó amoníaco gas durante 10 min y se agitó a -78 °C durante 10 min y se dejó calentar hasta ta manteniendo la presión de NH<sub>3</sub> con un globo durante 2 horas. Se diluyó con 100 ml de éter, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró proporcionando un sólido marrón. El sólido marrón en THF se agitó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> durante 1 h y se filtró y concentró proporcionando 1-metilpiperidin-4-sulfonamida como un sólido beige. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,59 (2 H, m), 1,84 (2 H, m), 1,93 (2 H, m), 2,15 (3 H, s), 2,71 (1 H, ddd, J = 12,13, 8,32, 3,66 Hz), 2,84 (2 H, m), 6,69 (2 H, s ancho).

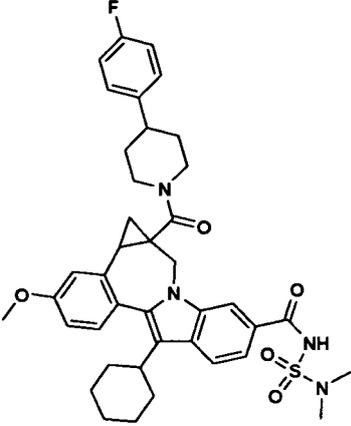
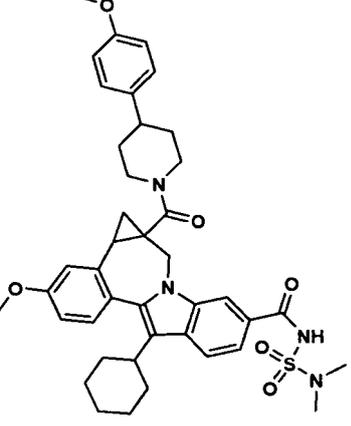
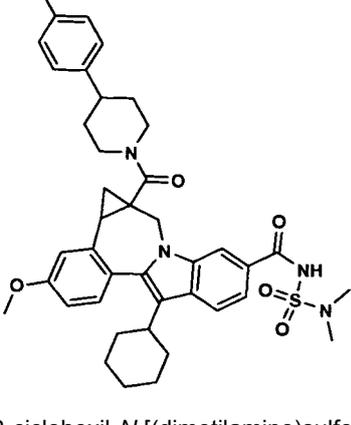
La tabla siguiente muestra compuestos que se prepararon usando una química similar a la descrita antes y que se caracterizaron usando los siguientes procedimientos. Procedimiento de purificación: CL Dionex; programa Chromeleon 6.70 sp1 LC; bomba cuaternaria HP 1100 para el análisis; bomba binaria Varian prostar con 50 ml/min en cabeza para prep; espectrómetro UV Dionex UVD340U; detector Sedex 75 ELS; espectrómetro de masas Thermo-Finnigen MSQ Surveyor Plus. Condiciones de CL: Columna: Phenomenex Gemini 21,2 x 250 mm 5µm C 18; Fase móvil: A = Agua; B = ACN; Modificador = TFA al 0,1% en A. Procedimiento de análisis final: software de CL-EM MasaLynx 4.0 SP4; automuestreador CTC-Leap HTS-PAL; bomba binaria Agilent 1100; Fotodiodo Array Agilent 1100; detector Polymer Lab 2100 ELS (T Evap. = 45 °C, T Neb. = 35 °C); espectrómetro de masas Waters ZQ con ESCi. Condiciones de la CL: Columna: Suppelco Ascentis C18 4,6 x 50 mm 2,7 micrómetros; Fase móvil: A = Agua, 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; B = CAN.

Compuesto	Pureza	Tr (min)
 <p data-bbox="183 801 1220 857">1a-[[4-(3-clorofenil)-1-piperidinil]carbonil]-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolof[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.</p>	97,4	4,12
 <p data-bbox="183 1294 1220 1350">8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1a-[[4-(3-fluorofenil)-1-piperidinil]carbonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolof[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.</p>	95	3,92
 <p data-bbox="183 1792 1220 1843">1a-[[4-(4-clorofenil)-1-piperidinil]carbonil]-8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolof[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida.</p>	95	4,14

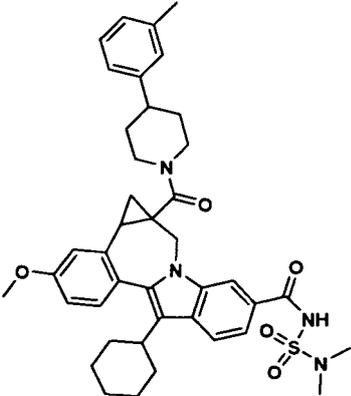
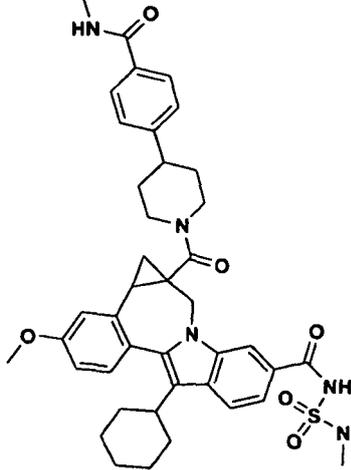
(continuación)

Compuesto	Pureza	Tr (min)
 <p data-bbox="185 763 1082 819">8-ciclohexil-<i>N</i>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-cicloprop[<i>d</i>]indolo[2,1-<i>a</i>][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	95	3,91
 <p data-bbox="185 1263 1091 1317">8-ciclohexil-<i>N</i>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-1a-[[4-(3-hidroxifenil)-1-piperidinil]carbonil]-11-metoxi-cicloprop[<i>d</i>]indolo[2,1-<i>a</i>][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	95	3,27
 <p data-bbox="185 1783 1161 1830">1a-[[4-(4-cianofenil)-1-piperidinil]carbonil]-8-ciclohexil-<i>N</i>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[<i>d</i>]indolo[2,1-<i>a</i>][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	95	3,63

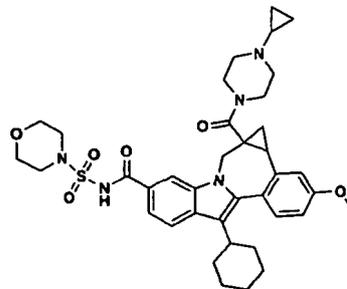
(continuación)

Compuesto	Pureza	Tr (min)
 <p data-bbox="185 817 1217 869">8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1a-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil]carbonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	95,3	3,98
 <p data-bbox="185 1332 1217 1384">8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[[4-(4-metoxifenil)-1-piperidinil]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	95	3,91
 <p data-bbox="185 1825 1217 1868">8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[[4-(4-metilfenil)-1-piperidinil]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	95	4,23

(continuación)

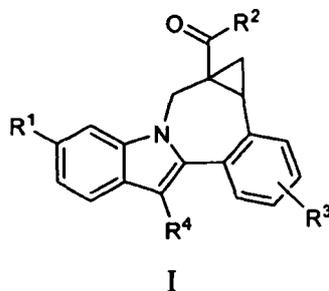
Compuesto	Pureza	Tr (min)
 <p data-bbox="185 792 1171 846">8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[[4-(3-metilfenil)-1-piperidinil]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	95,4	4,24
 <p data-bbox="185 1357 1145 1442">8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-[[4-[(metilamino)carbonil]fenil]-1-piperidinil]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida,</p>	96,2	2,99

Otro compuesto de la invención tiene la fórmula estructural



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

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

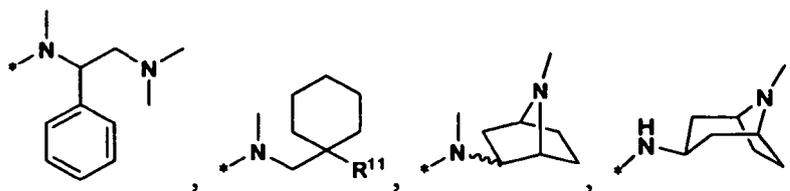
$R^2$  es cicloalcoxi o bicicloalcoxi [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2], [3.1.1] o [3.2.1] con puente, donde el resto cicloalquilo o bicicloalquilo con puente está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

o  $R^2$  es  $N(R^8)(R^9)$ ;

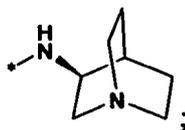
10 o  $R^2$  es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, N-(BOC)piperazinilo, N-bencilmetilpiperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alquenilo,  $R^{11}$ ,  $(R^{11})$ alquilo,  $(R^{11}CO)$ alquilo, pirazinilo, pirimidinilo y fenilo, donde el fenilo está sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi,  $CONH_2$ ,  $CONH$ (alquilo) o  $CON$ (alquilo) $_2$ ;

15 o  $R^2$  es homopiperazinilo o diazepamona, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi, bencilo, (piridinil)metilo, benciloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo,  $(R^{11})$ alquilo y  $(R^{11}CO)$ alquilo;

o  $R^2$  es



20 o



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

$R^4$  es cicloalquilo  $C_{5-7}$ ;

$R^5$  es hidrógeno o alquilo;

25  $R^6$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o  $SO_2R^{10}$ ;

$R^7$  es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

o  $NR^6R^7$  tomado en conjunto es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

$R^8$  es 4-piperidinilo, 4-(N-alquil)piperidinilo, 3-(N-alquil)pirrolidinilo,  $(R^{11})$ alquilo,  $(R^{11}CO)$ alquilo, (amino)cicloalquilo, (alquilamino)cicloalquilo o (dialquilamino)cicloalquilo;

$R^9$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

5  $R^{10}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, bencilamino o (bencil)(alquil)amino;

o  $R^{10}$  es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo; y

10  $R^{11}$  es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo;

15 donde alquilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos; alqueno significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble; cicloalquilo significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos; hidroxialquilo, alcoxi y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por 1 a 6 carbonos para el resto alquilo; y haloalquilo y haloalcoxi incluyen todos los isómeros halogenados desde alquilo monohalo-sustituido a alquilo perhalo-sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

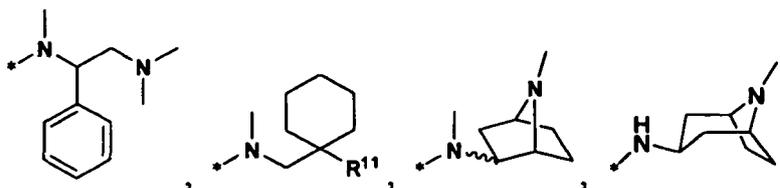
20  $R^2$  es cicloalcoxi o bicicloalcoxi [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2], [3.1.1] o [3.2.1] con puente, donde el resto cicloalquilo o bicicloalquilo con puente está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

o  $R^2$  es  $N(R^8)(R^9)$ ;

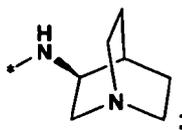
25 o  $R^2$  es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de  $R^{11}$ ,  $(R^{11})$ alquilo,  $(R^{11}CO)$ alquilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidiniloxi y fenilo, donde el fenilo está sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi;

30 o  $R^2$  es homopiperazinilo o diazepanona, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidiniloxi, fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi, bencilo, (piridinil)metilo, benciloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo,  $(R^{11})$ alquilo y  $(R^{11}CO)$ alquilo;

o  $R^2$  es



o



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

$R^4$  es cicloalquilo  $C_{5-7}$ ;

$R^5$  es hidrógeno o alquilo;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o  $SO_2R^{10}$ ;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> tomado en conjunto es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

5 R<sup>8</sup> es 4-piperidinilo, 4-(N-alquil)piperidinilo, (R<sup>11</sup>)alquilo, (R<sup>11</sup>CO)alquilo, (amino)cicloalquilo, (alquilamino)-cicloalquilo o (dialquilamino)cicloalquilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

R<sup>10</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, bencilamino o (bencil)(alquil)amino;

10 o R<sup>10</sup> es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo; y

R<sup>11</sup> es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es carboxi.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> es SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.

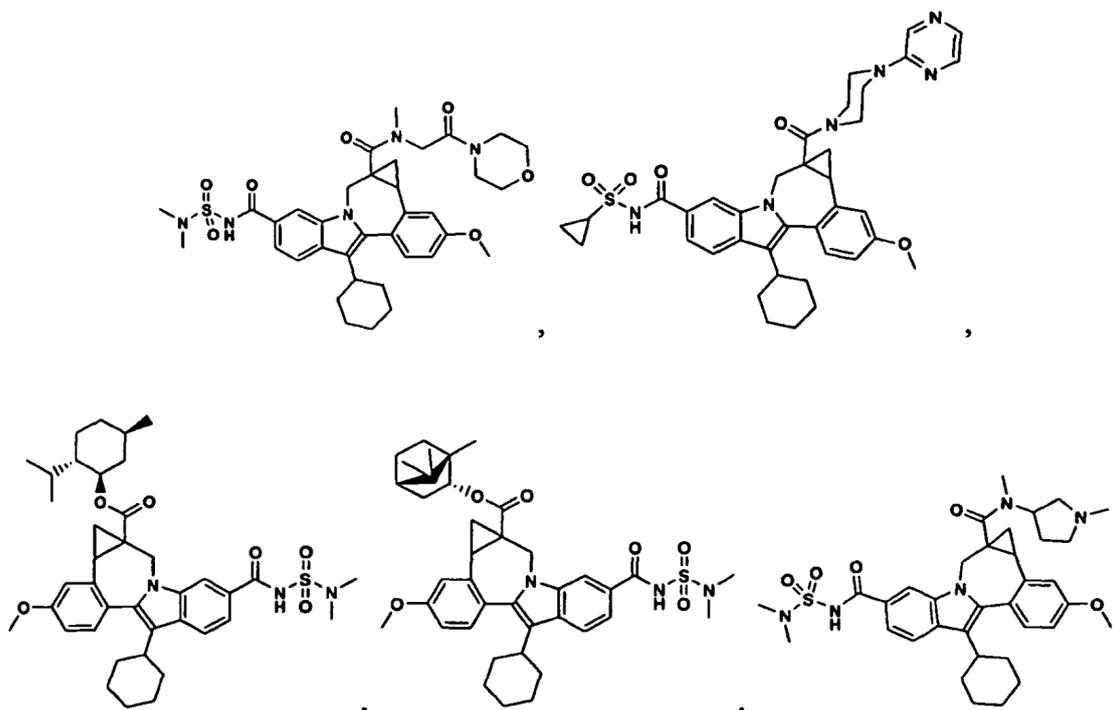
20 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquimpiperazinilo, N-(BOC)piperazinilo, N-bencilmetilpiperazinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alqueno, R<sup>11</sup>, (R<sup>11</sup>)alquilo, (R<sup>11</sup>CO)alquilo, pirazinilo, pirimidinilo y fenilo, donde el fenilo está sustituido con 0-2 sustituyentes halo, alquilo o alcoxi.

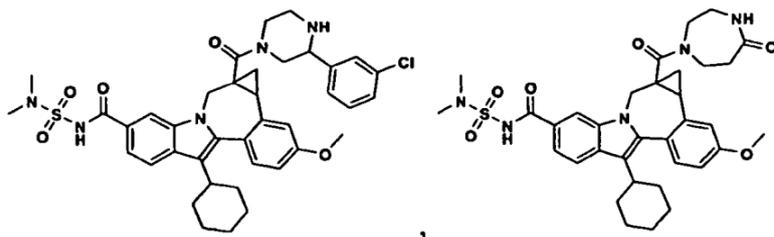
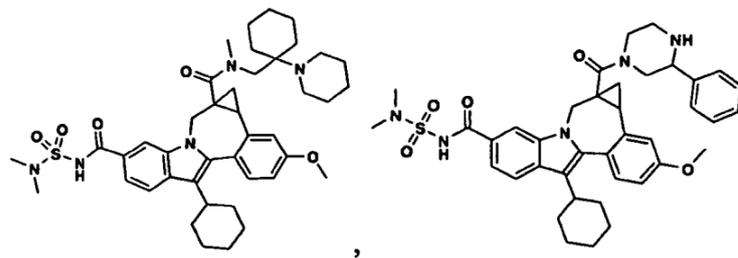
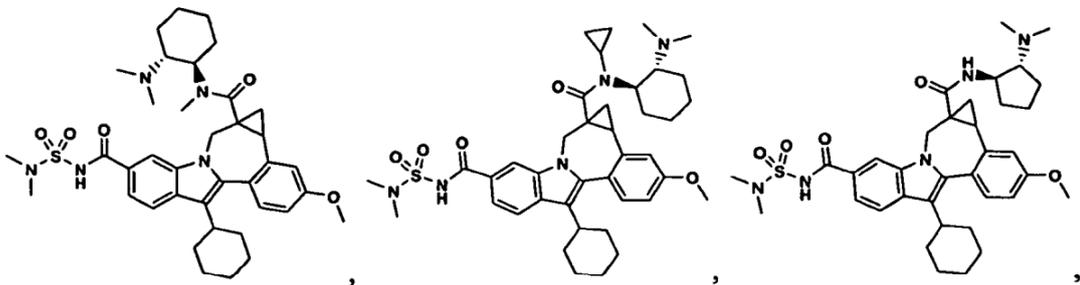
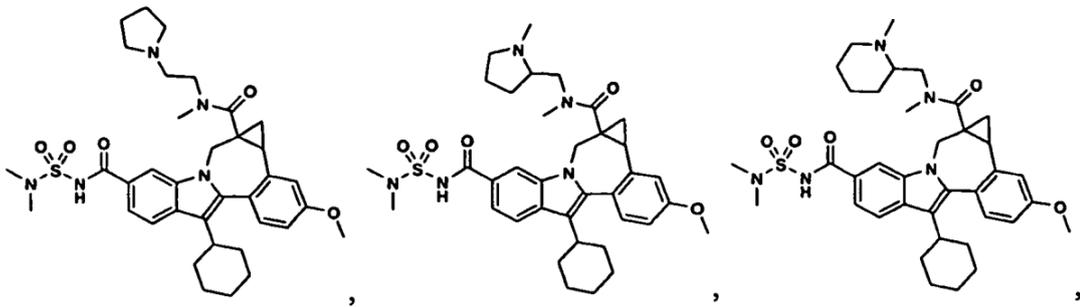
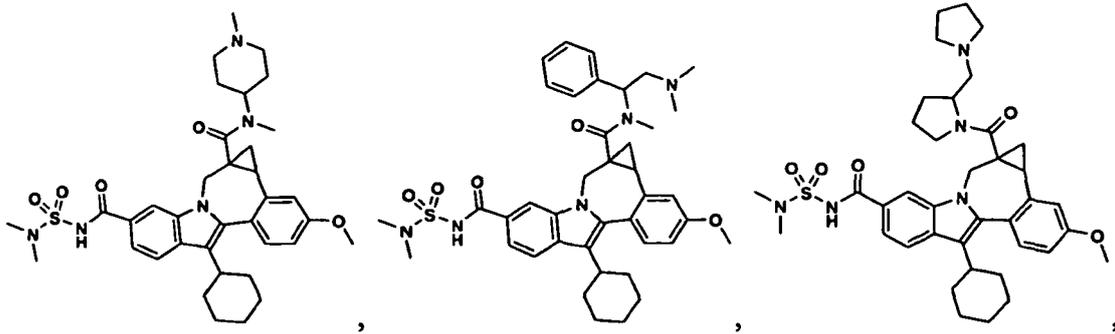
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

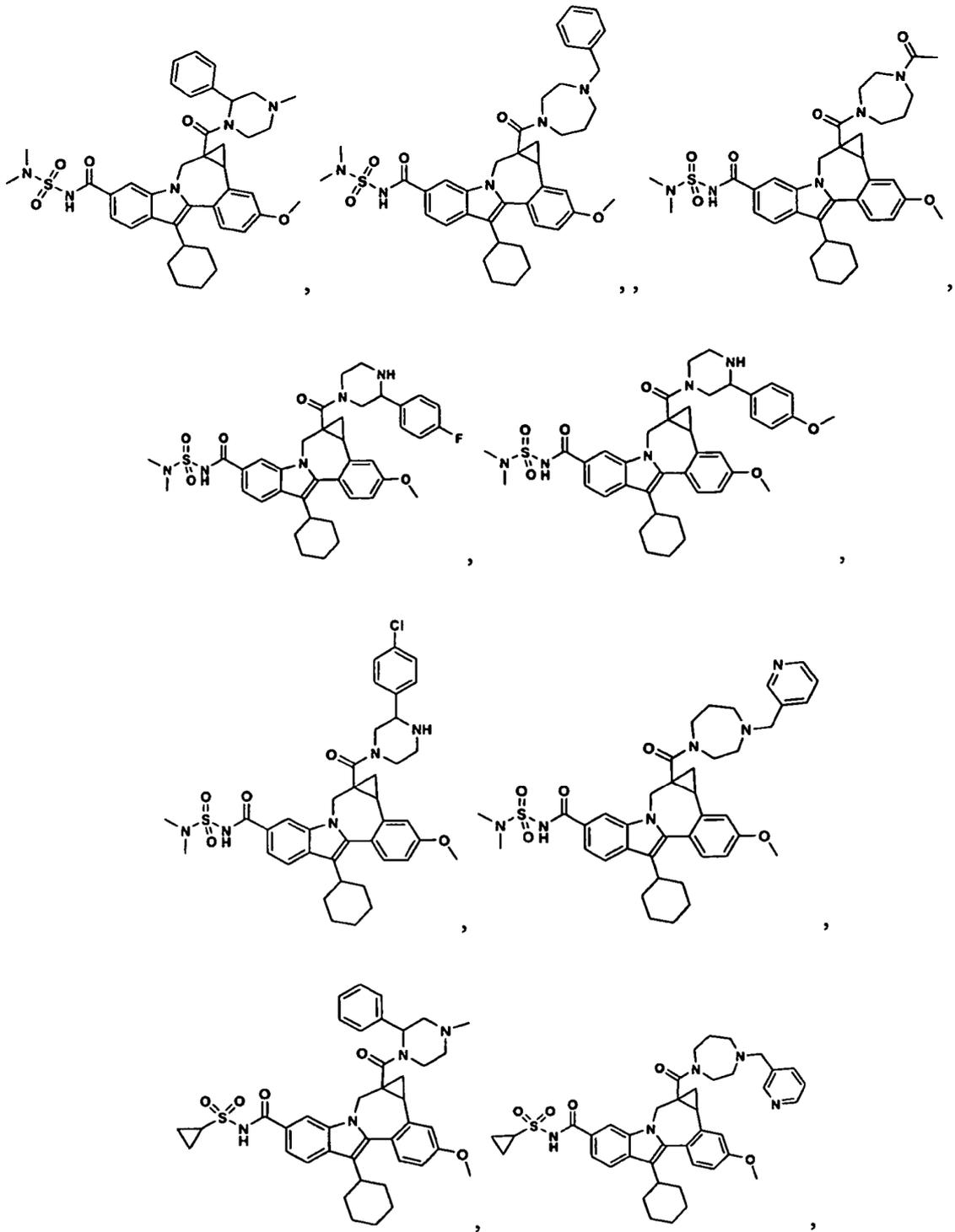
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es halo, alquilo o alcoxi.

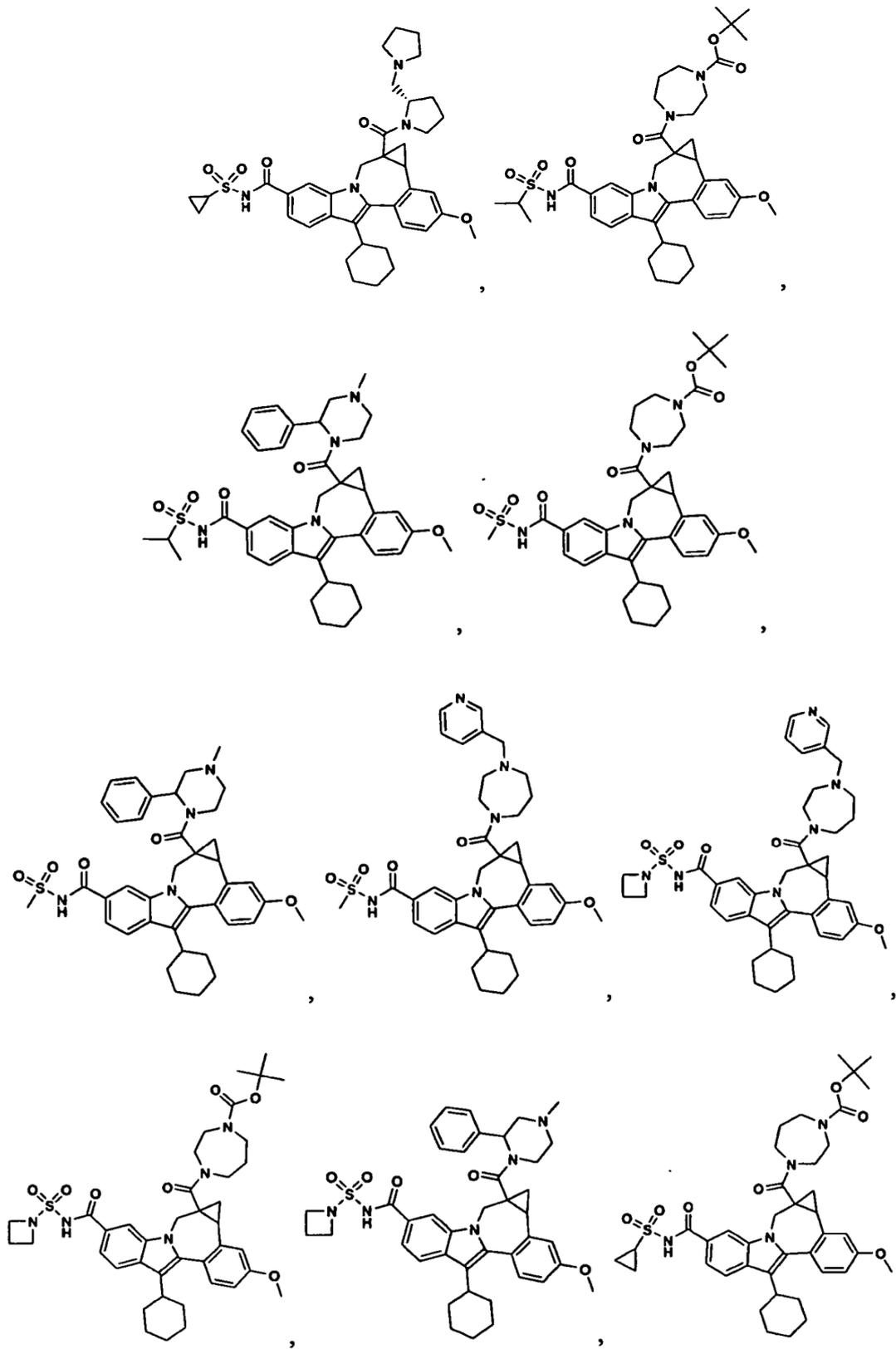
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es ciclohexilo.

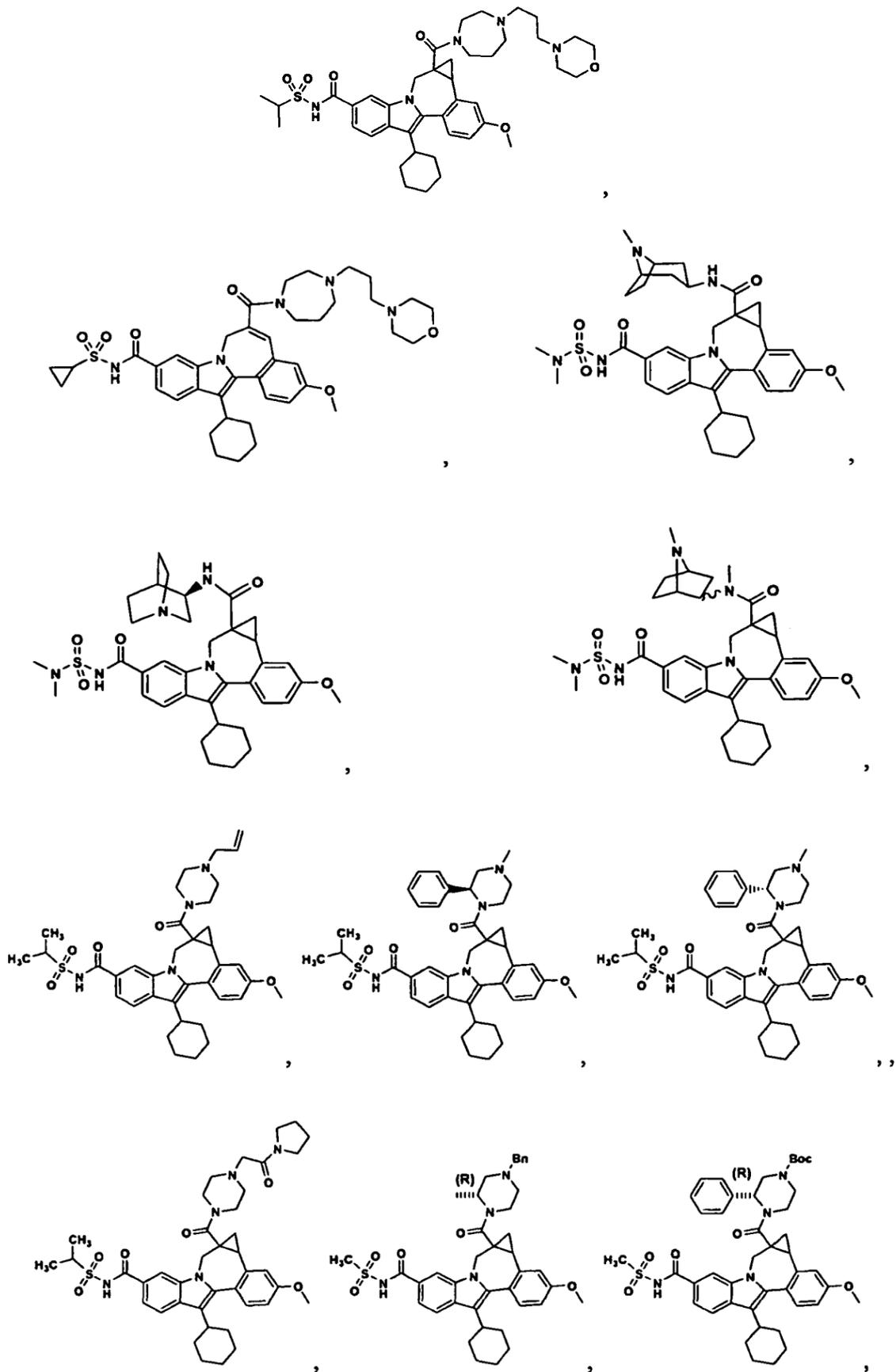
25 10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por



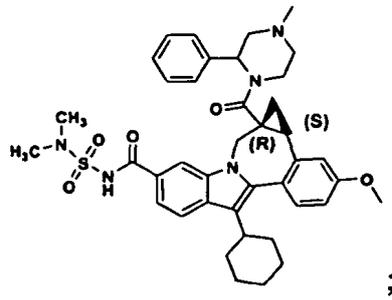






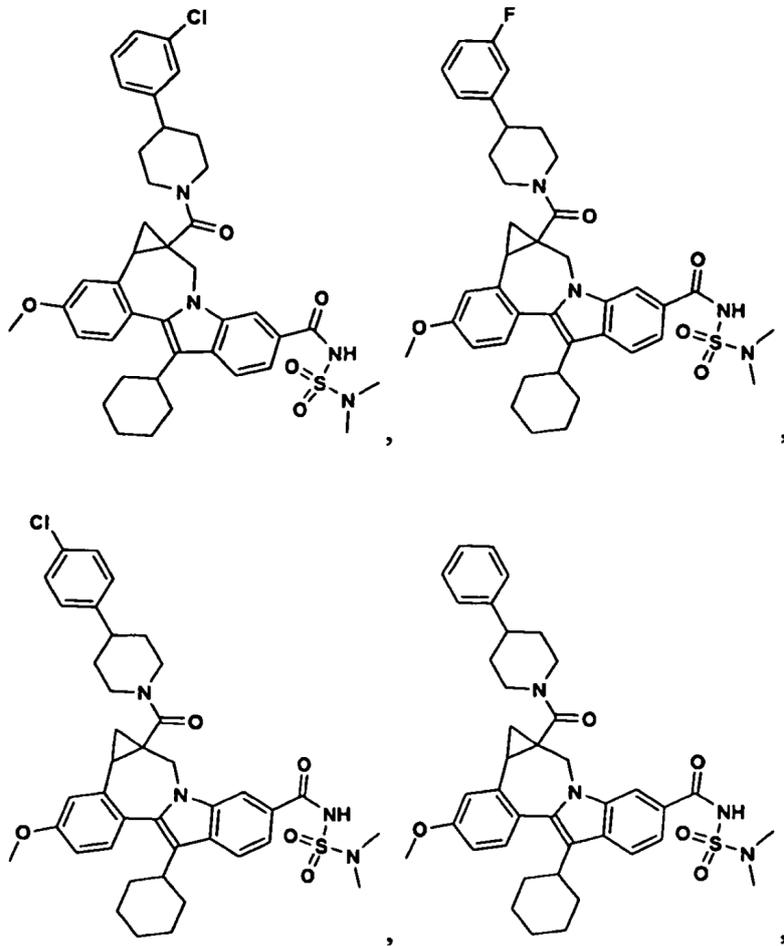


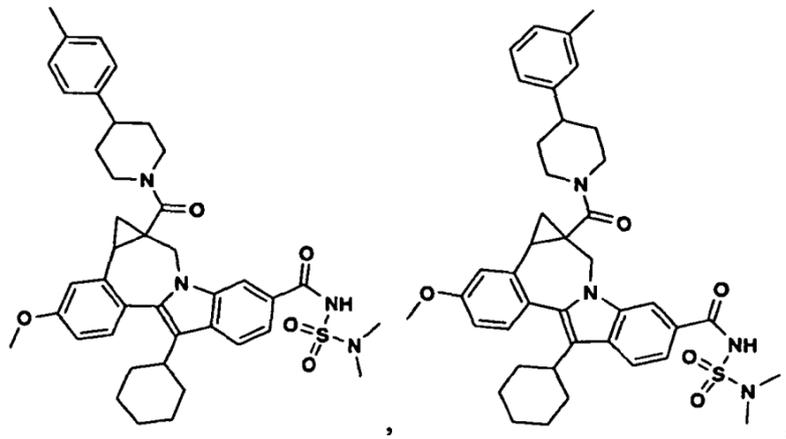
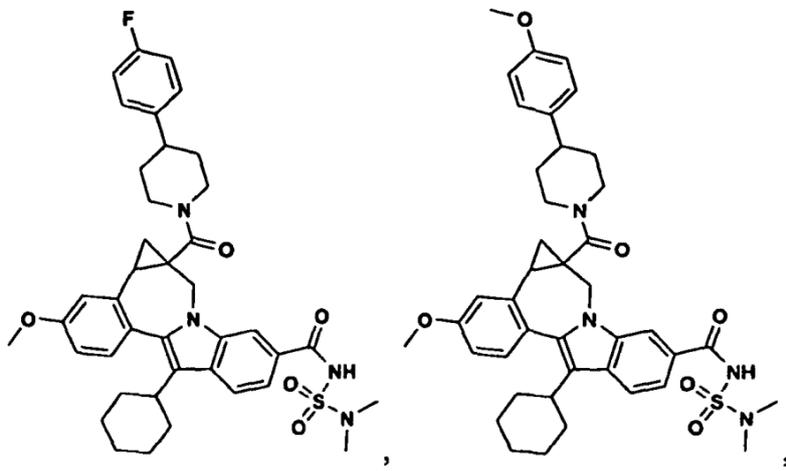
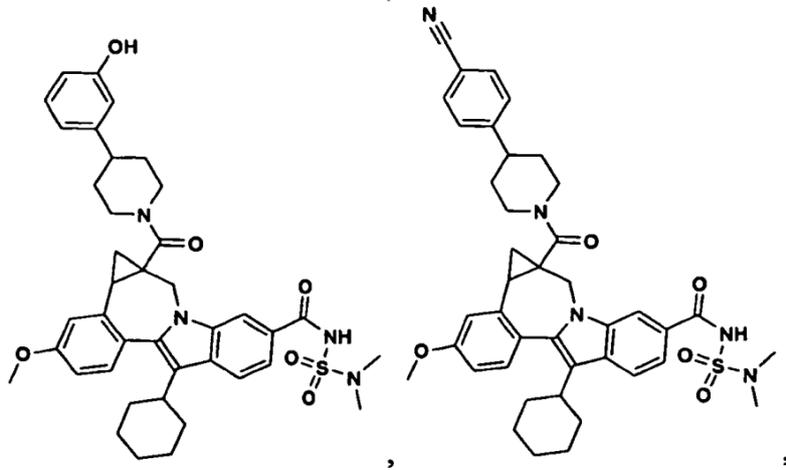
y



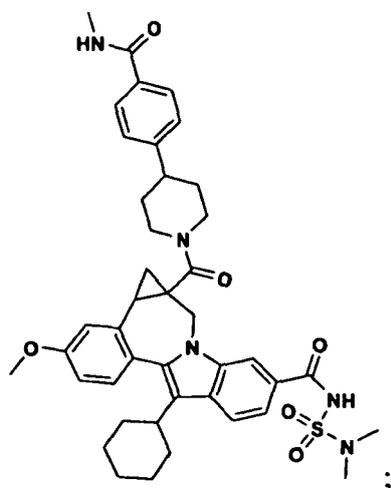
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por



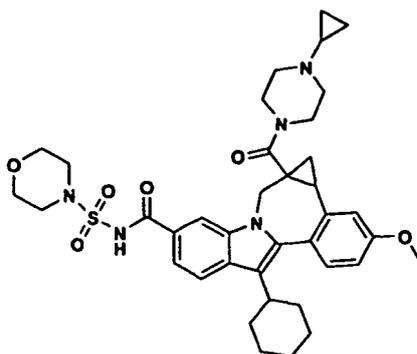


y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

10 14. La composición de la reivindicación 13 que comprende además al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, seleccionándose el compuesto del grupo constituido por interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serina proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.

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

20 16. El compuesto de la reivindicación 15 que comprende además el uso de al menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, seleccionándose el compuesto del grupo constituido por interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serina proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores del ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.