(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 390 732**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08852063 .0**
(96) Fecha de presentación: **19.11.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2209784**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2010**

(54) Título: **Compuestos para el tratamiento de la hepatitis C**

(30) Prioridad:
21.11.2007 US 989524 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2012

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

(72) Inventor/es:
HEWAWASAM, PIYASENA;
TU, YONG;
BENDER, JOHN A. y
YANG, ZHONG

(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 2 390 732 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos para el tratamiento de la hepatitis C

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano importante, que se calcula que infecta a unos 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente 5 veces el número de personas infectadas 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).

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

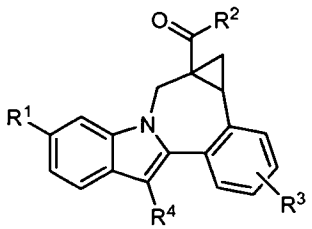
Dentro de la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificada por el genoma del VHC se encuentra una heterogeneidad considerable. Se han caracterizado al menos 6 genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución en todo el mundo, y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC queda por aclarar a pesar de numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y la terapia.

La única hebra del genoma de ARN del VHC tiene aproximadamente 9.500 nucleótidos de longitud y tiene una sola fase de lectura abierta (ORF, Open Reading Frame) que codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3.000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en sitios múltiples por proteasas celulares y virales para producir las proteínas no estructurales (NS) y estructurales. En el caso del VHC, la generación de proteínas maduras no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde en la unión de NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (denominada también proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores cadena debajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los restantes sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar funciones múltiples, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los sucesos de procesamiento, mejorando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (denominada también polimerasa del VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B del VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides (Bressanelli; S. y col., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y Defrancesco y Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242.

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

Descripción de la invención

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I

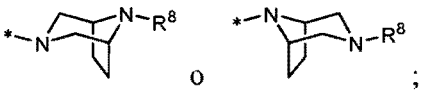


I

en la que:

R^1 es $CONR^5R^6$;

R^2 es



R^3 es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxi, benciloxi, alcoxi o haloalcoxi;

R^4 es cicloalquilo;

R^5 es alquenilSO_2, alquinilSO_2, alcoxialquilSO_2, (cicloalquil)alquilSO_2, (alquil)cicloalquilSO_2, ((cicloalquil)alquil) cicloalquilSO_2, (bencil)cicloalquilSO_2), (alquenil)cicloalquilSO_2, (alquinil)cicloalquilSO_2, (trialquilsilil)cicloalquilSO_2, (CO_2R^7)cicloalquilSO_2, (PhCO)cicloalquilSO_2, (PhN(R^7)CO)cicloalquilSO_2, tetrahidrofuranoilSO_2, tetrahidropiranilSO_2, (tetrahidrofuranoil)alquilSO_2, (tetrahidropiranil)alquilSO_2, isoxazolidinilSO_2, Ar^1SO_2, (Ar^1)alquilSO_2, Ar^2SO_2 o (CON(R^7)(R^7))alquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilSO_2, cicloalquilSO_2, haloalquilSO_2, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo o piridinilo;

Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y ciano; y

Ar^2 es furanilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

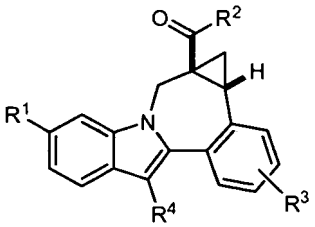
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R^3 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R^3 es metoxi.

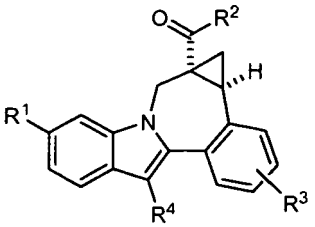
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R^4 es ciclohexilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que Ar^1 es fenilo, piridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y ciano.

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



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



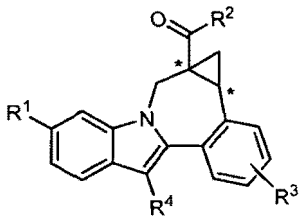
Cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, Ar^1 y Ar^2, puede usarse

independientemente con el alcance de cualquier otro caso de una variable.

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

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

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



Procedimientos Sintéticos

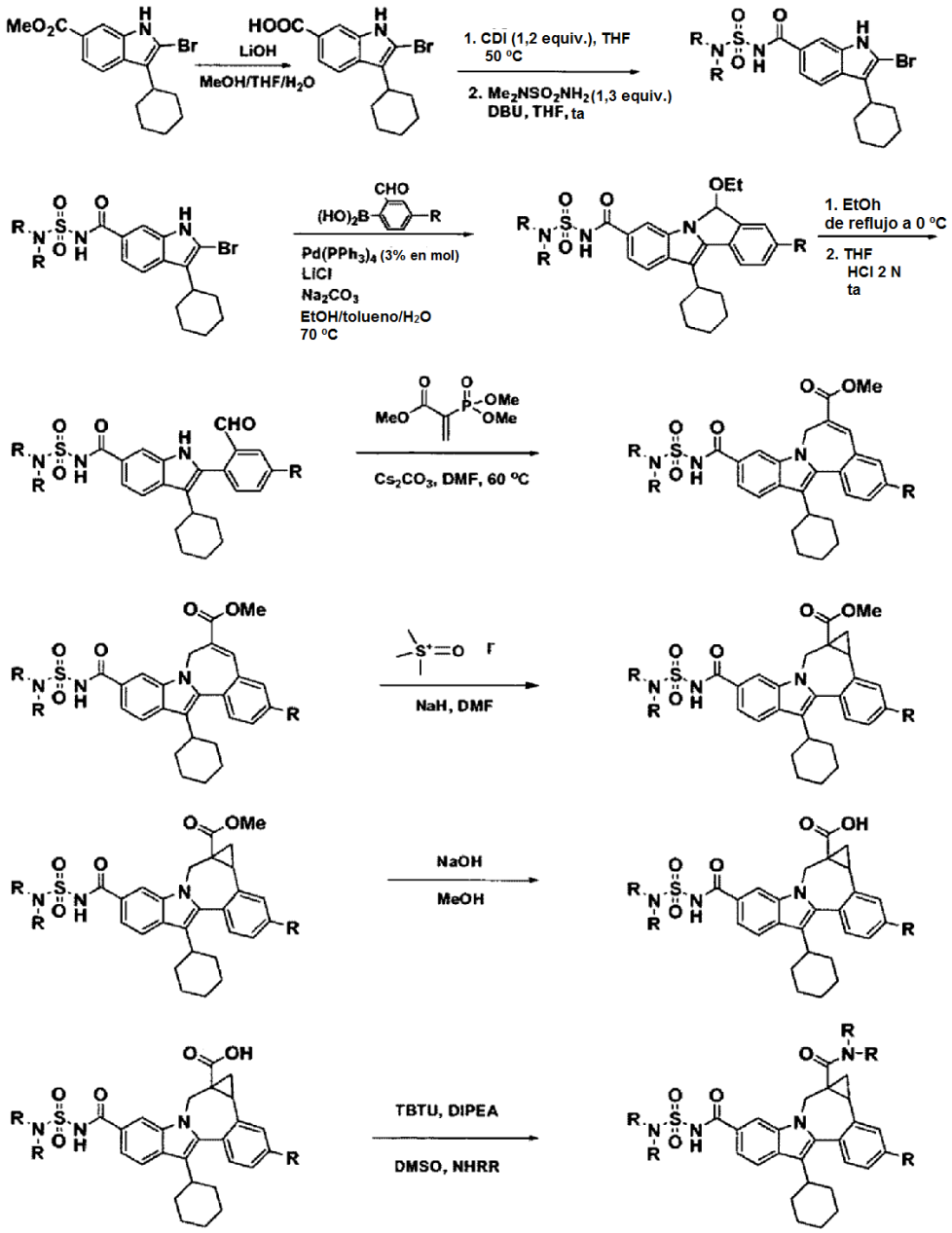
Los compuestos pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los que se describen más adelante. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Otros reactivos e intermedios pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R" numerados) usados para describir la síntesis de los compuestos pretenden únicamente ilustrar cómo se fabrican y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas dentro de los esquemas siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica.

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

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

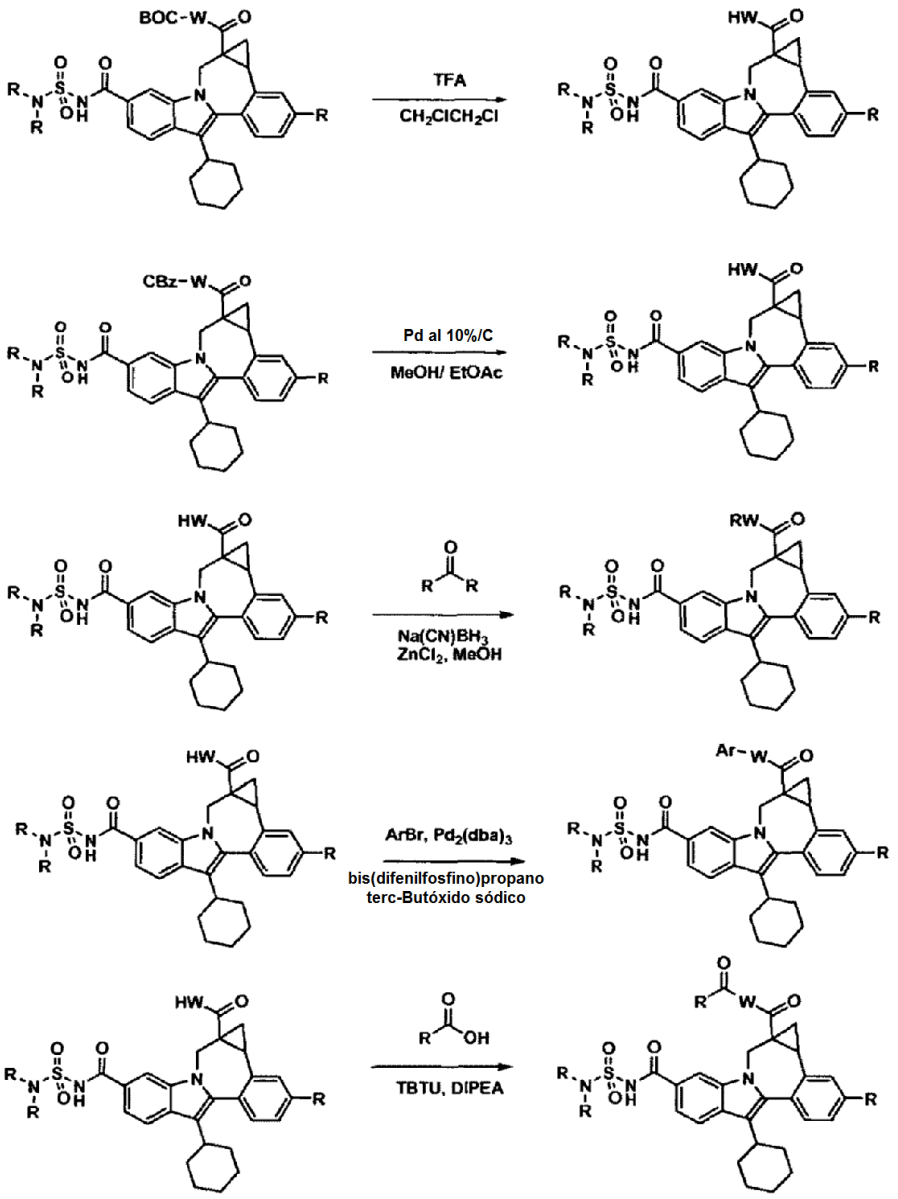
en DMSO pueden dar diamincarboxamidas condensadas con alquilo.

Esquema 1.



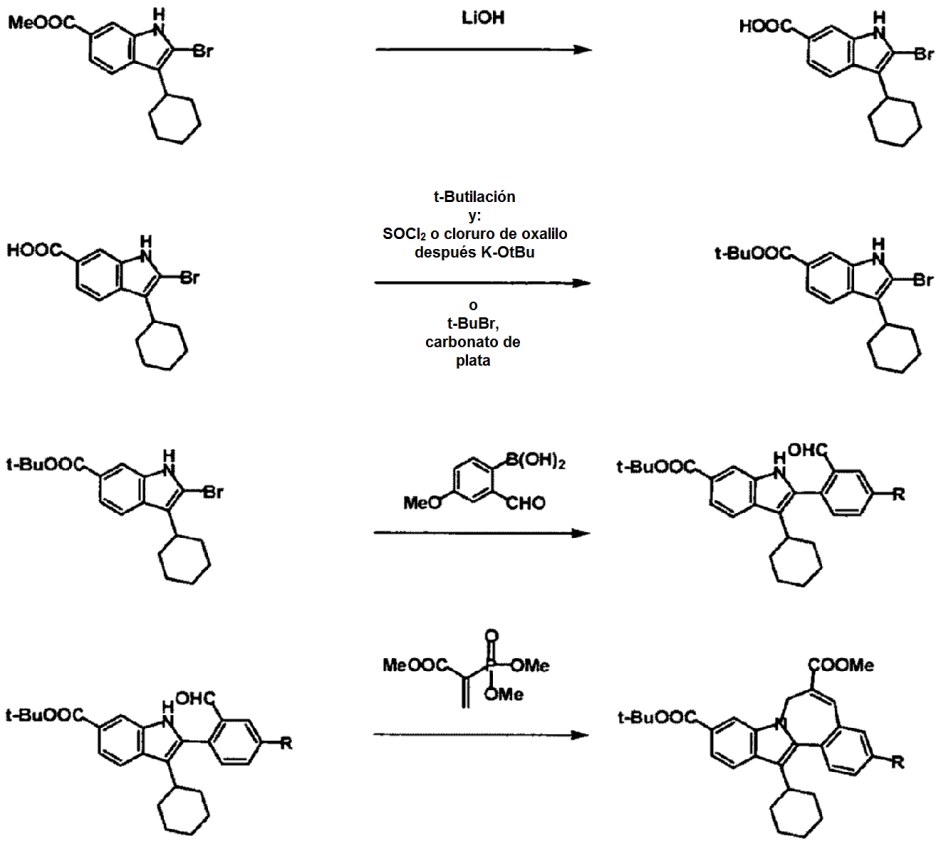
También pueden acoplarse diaminas N-protegidas a los ácidos de indolobenzazepina intermedios y las diamin carboxamidas resultantes pueden desprotegerse usando procedimientos conocidos en la técnica y derivatizarse usando una diversidad de protocolos sintéticos, algunos ejemplos ilustrativos de los mismos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

Esquema 2.



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

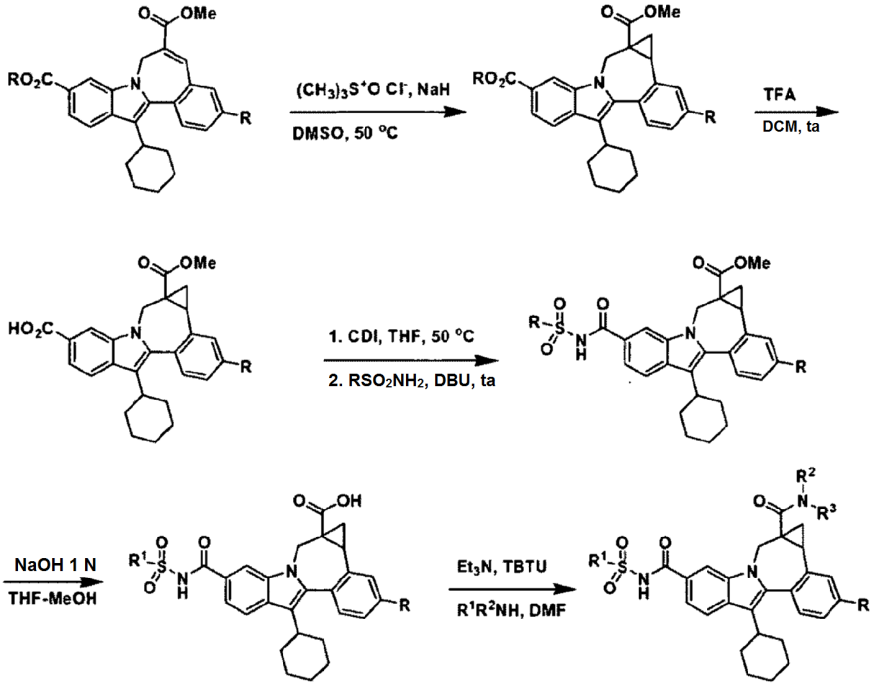
Esquema 3.



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

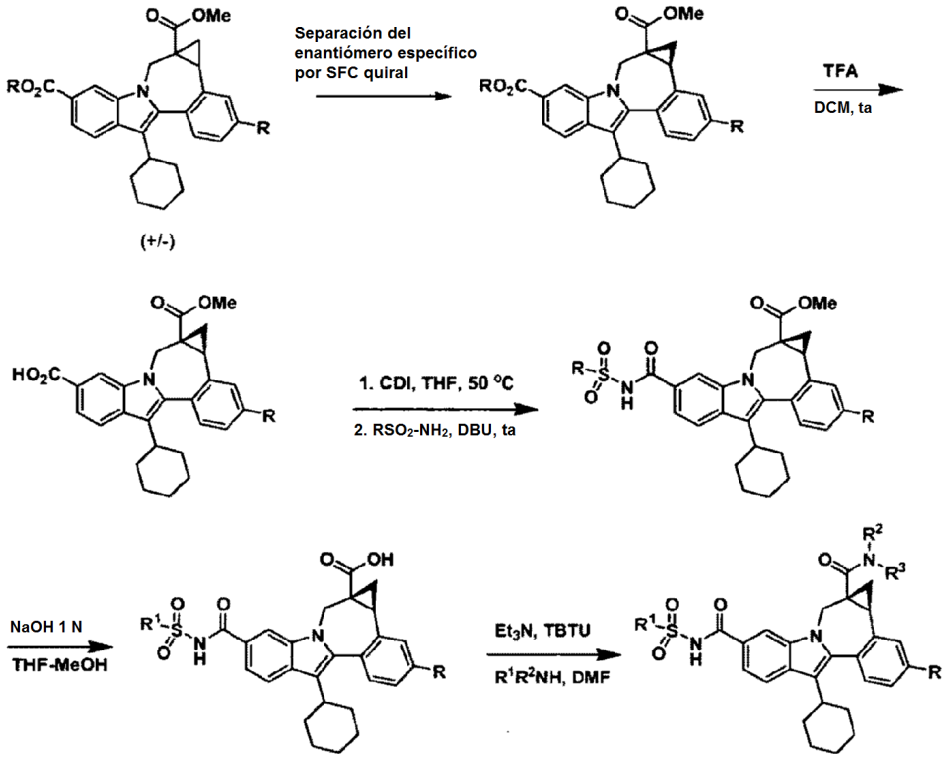
Estos intermedios son útiles en un procedimiento alternativo que puede emplearse para la preparación de diaminas condensadas con alquil acilsulfamida y acilsulfonamida, como se muestra en el Esquema 4. La ciclopropanación de una t-butil éster indolobenzazepina intermedia y posterior escisión del grupo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

Esquema 4.



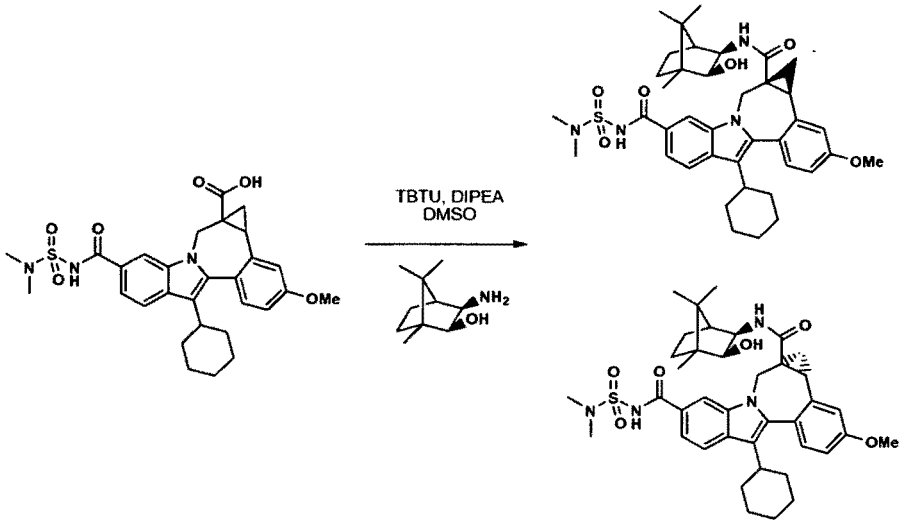
Algunos ejemplos existen como mezclas estereoisoméricas. La invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos. Los procedimientos de fraccionamiento de mezclas estereoisoméricas se conocen bien en la técnica e incluyen, pero sin limitación; cromatografía preparativa quiral de fluidos supercríticos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

Esquema 5.



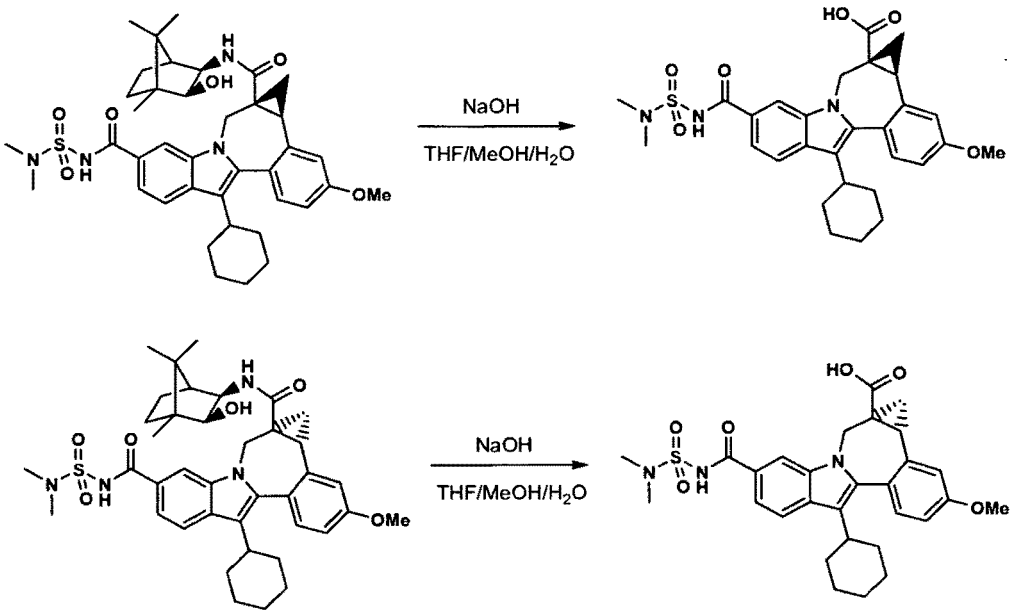
Un procedimiento adicional para conseguir dichas separaciones implica la preparación de mezclas de diastereómeros que pueden separarse usando una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de este enfoque se muestra a continuación (Esquema 6).

Esquema 6.



Algunas amidas diastereoméricas pueden separarse usando HPLC de fase inversa. Después de hidrólisis, los ácidos ópticamente activos resultantes pueden acoplarse con derivados condensados de diamina (Esquema 6). Por ejemplo, pueden usarse tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N, N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO para dar las carboxamidas condensadas con alquilo. Otros procedimientos de acoplamiento de ácido amina convencionales también pueden usarse para dar carboxamidas ópticamente activas.

Esquema 6.



Procedimientos biológicos

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

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

Se realizó la lisis de los alimentos celulares (3 l) para la purificación para producir 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistió en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, Tritón X-100 al 0,5 %, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20 %, lisozima 0,5 mg/ml, MgCl2 10 mM, dexosirribonucleasa I 15 μg /ml, y comprimidos completos TM de inhibidores de proteasa (Roche). Después de la adicción del tampón de lisis, gránulos congelados de células se resuspendieron usando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, las alícuotas de lisado se sometieron a ultrasonido en hielo usando una micropunta unida a un ultrasonidos Branson. El lisado sometido a ultrasonido se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora a 4 ºC y se filtró a través de una unidad filtro de 0,2 μm (Corning).

La proteína se purificó usando dos etapas de cromatografías secuenciales: Heparina sepharose CL-6B y polyU sepharose 4B (Farmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl2 o inhibidor de proteasa y la concentración de NaCl del tampón se ajustó de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90 %, basada en el análisis de SDS-PAGE. La enzima se dividió en alícuotas y se conservó a -80 ºC.

Ensayo enzimático convencional de RdRp de NS5B del VHC. Se realizaron ensayos con la RdRp del VHC de genotipo 1 en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Corning 3600). El tampón de ensayo está compuesto de Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl2 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de RNAsa 1,6 U (Promega N2515), BSA 0,01 mg/ml (Sigma B6917) y glicerol al 2 %. Todos los compuestos se diluyeron en serie (3-veces) en DMSO y se diluyeron adicionalmente en agua de tal manera que la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2 %. La enzima RdRp del VHC de genotipo 1, se usó a una concentración final de 28 nM. Se usó un molde de polyA a 6 nM y un cebador oligo-dT12 biotinilado a una concentración final de 180 nM. El molde se obtuvo comercialmente (Amersham 27-4110). El cebador biotinilado se preparó por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 μCi (UTP total 0,29 µM). Las reacciones se iniciaron mediante la adicción de enzima, se incubaron a 30 ºC durante 60 min. y se detuvieron mediante la adicción de 25 µl de EDTA 50 mM que contenía perlas de SPA (4 μg/μl, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en Packard Top Count NXT después de > 1 hora de incubación a temperatura ambiente.

*Ensayo enzimático modificado de RdRp de NS5B del VHC. S*e realizó un ensayo enzimático modificado esencialmente como se describe para el ensayo enzimático convencional excepto por lo siguiente: el cebador oligo dT12 biotinilado se precapturó en perlas de SPA recubiertas con estreptavirina mezclando el cebador y las perlas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la centrifugación el cebador no unido se eliminó. Las perlas unidas al cebador se resuspendieron en tampón HEPES 20 mM, pH 7,5 y se usó en el ensayo a concentraciones finales de cebador 20 nM y perlas 0,67 μg/μl. El orden de la adicción en el ensayo fue el siguiente: se añadió la enzima (1,75 nM) al compuesto diluido seguido de la adicción de una mezcla de molde (0,36 nM), 3H-UTP (0,6 μCi, 0,29 μM), y perlas unidas al cebador, para iniciar la reacción; las concentraciones proporcionadas son finales. Las reacciones se dejaron proceder durante 4 horas a 30 ºC.

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

Preparación del ensayo FRET. El ensayo de exploración FRET del VHC se realizó en placas de 96 pocillos de cultivo celular. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani y col., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) contiene un donante de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se inactiva mediante transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donante y el aceptor, pero como la proteasa NS3 escinde el péptido los productos se liberan de la extinción RET y la fluorescencia del donante se hace evidente. El reactivo de ensayo se preparó de la siguiente manera: reactivo de lisis de cultivo celular de 5X células de Luciferasa de Promega (#E153A) diluido a 1X con dH2O, NaCl a 150 mM final, el péptido FRET se diluyó a 20 mM final de una reserva 2 mM.

Para preparar la placas, células de replicón de VHC, con o sin un gen indicador de Luciferasa de Renilla, se sometieron a digestión con tripsina y se sembraron en una placa de 96 pocillos con los compuestos de ensayo valorados añadidos en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto de control (inhibidor de VHC de control) y la fila inferior contenía células solo con DMSO. Las placas se colocaron después en una incubadora con CO_2 a 37 ºC.

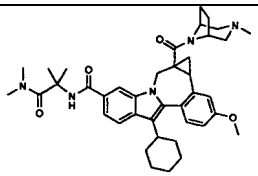
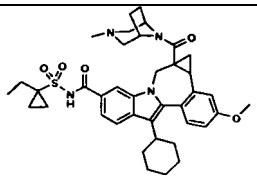
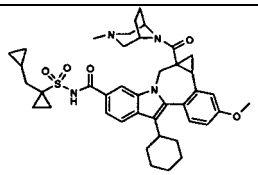
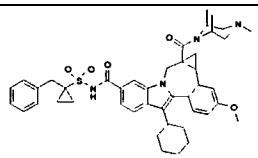
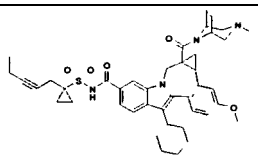
Ensayos. Después de la adicción de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación del ensayo FRET), en diversos momentos la placa se retiró y se añadió la solución azul Alamar (Trek Diagnostics, nº 00-100) para medir la toxicidad celular. Después de la lectura en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y después se usaron para el ensayo FRET mediante la adición de 30 ul del reactivo de ensayo del

péptido FRET descrito anteriormente (Preparación del ensayo FRET) por pocillo. Después, la placa se colocó en el instrumento Cytoflour 4000 que se había ajustado a 340 excitación/490 emisión, modo automático para 20 ciclos y la placa se leyó en un modo cinético. Típicamente, la relación señal con respecto a ruido, usando un análisis de punto final después de las lecturas, era al menos de tres veces. Como alternativa, después de la lectura de azul Alamar, las placas se aclararon con PBS, después 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.

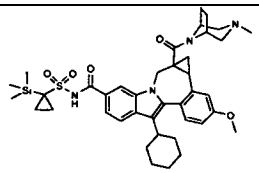
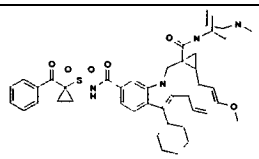
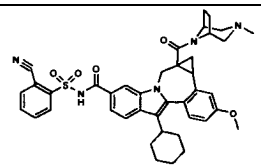
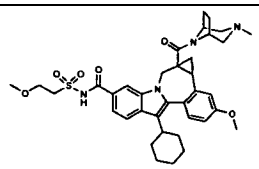
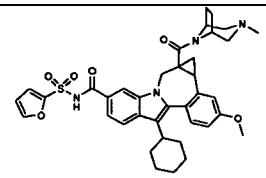
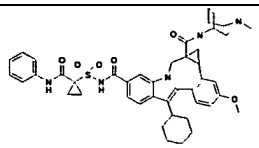
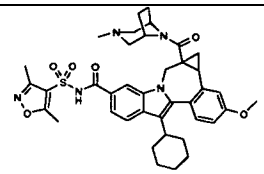
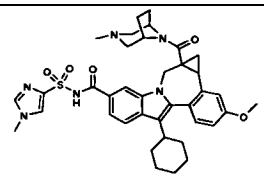
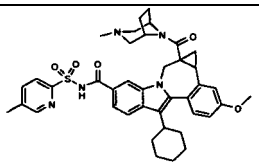
El análisis de compuesto se realizó por cuantificación de la inhibición relativa del replicón del VHC y los valores de citotoxicidad relativos. Para calcular los valores de citotoxicidad, las medias de las señales de fluorescencia de azul Alamar de los pocillos de control se establecieron como 100% no-toxico. Después, para determinar el porcentaje de citotoxicidad, las señales individuales en cada uno de los pocillos de compuesto de ensayo se dividieron entre la señal de control promedio y se multiplicó por 100 %. Para calcular los valores de inhibición del replicón del VHC, se obtuvo un valor de fondo promedio a partir de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad de inhibidor de control del VHC al final del periodo del ensayo. Estos números fueron similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin tratar. Posteriormente, los números de fondo se restaron de la señal media obtenida de los pocillos control y este número se utilizó como 100% de actividad. Para determinar el porcentaje de actividad, las señales individuales en cada uno de los pocillos de los compuestos de ensayo se dividieron entre los valores promediados de control tras la sustracción del fondo y se multiplicaron por 100 %. Los valores de EC50 se calcularon como la concentración que provocó una reducción del 50 % en FRET o actividad de la luciferasa. Los dos números generados para la placa del compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y el porcentaje de actividad, se usaron para determinar los compuestos de interés para análisis posterior.

Los datos representativos para los compuestos se presentan en la Tabla 1.

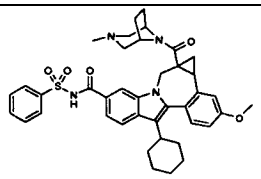
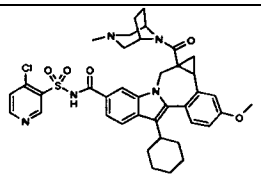
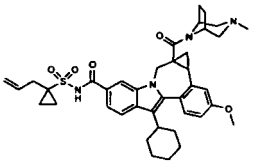
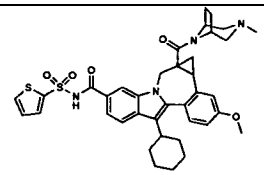
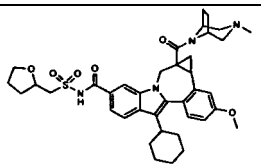
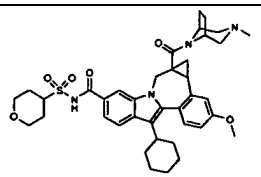
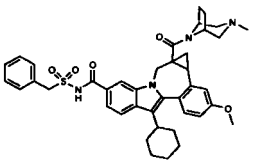
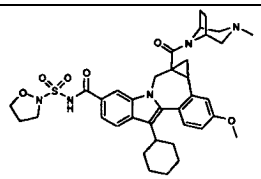
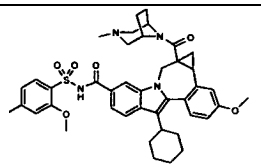
Tabla 1.

Estructura	CI50	CE50
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

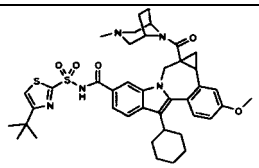
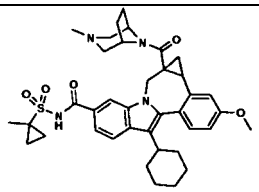
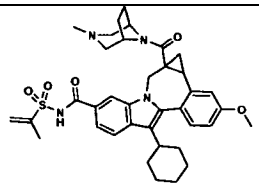
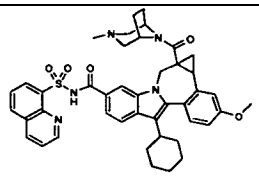
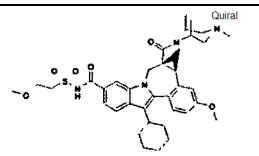
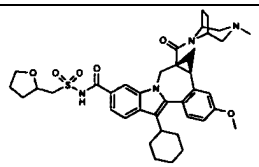
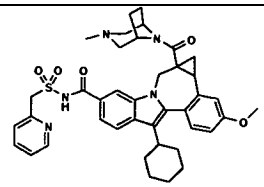
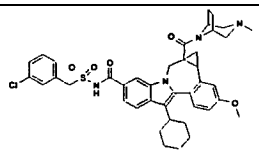
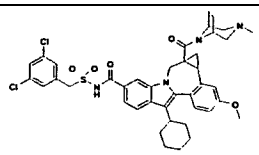
(continuación)

Estructura	CI50	CE50
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

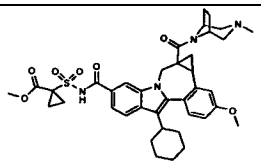
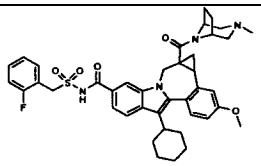
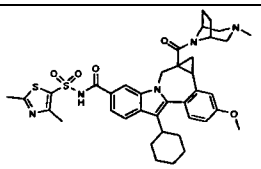
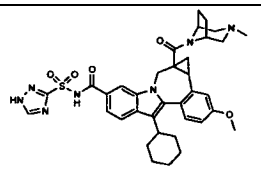
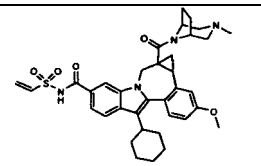
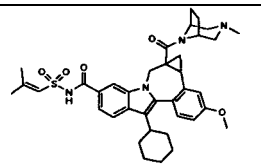
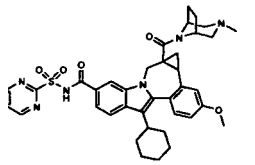
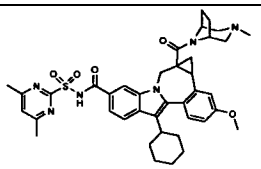
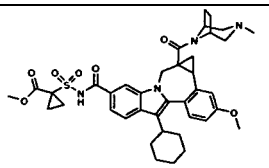
(continuación)

Estructura	CI50	CE50
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	E
	B	B

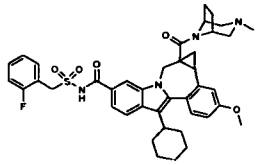
(continuación)

Estructura	CI50	CE50
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

(continuación)

Estructura	CI50	CE50
		
		
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
		

(continuación)

Estructura	CI50	CE50
		
A > 0,5 μM; B 0,0042 μM - 0,5 μM; C < 0,02 μM pero no se determinó un valor exacto; D > 0,04 μM pero no se determinó un valor exacto; E < 0,07 μM pero no se determinó un valor exacto; F > 1,0 μM pero no se determinó un valor exacto		

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

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

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

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es un interferón. Otro aspecto de la invención es cuando el interferón se selecciona de interferón alfa 28, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.

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 cuando la ciclosporina es ciclosporina A.

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

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 de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otro aspecto de la invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada entre el 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 de nucleósido para el tratamiento de una infección por VHC.

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

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

"Paciente" significa una persona infectada con el virus VHC y adecuada para la terapia como se entiende por los expertos en el campo de la infección por hepatitis y VHC.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", " infección por VHC" y términos relacionados se usan como se entiende por los expertos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos portadores convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas la formas solidas y liquidas comunes incluyendo capsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones liquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan utilizando técnicas de formulación comunes y excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para las composiciones.

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

Normalmente las composiciones liquidas están en intervalos de unidad de dosificación. Generalmente, la composición liquida estará en un intervalo de dosificación 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, otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidad similar a los agentes de esta clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; prefiriéndose los procedimientos oral y parenteral. Generalmente, el régimen de dosificación será similar a otros agentes usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico lo determinará un médico utilizando criterio médico.

La invención también abarca procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto puede usarse junto con, pero por separado de, otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis e infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto generalmente se administrará en una dosis diaria de peso corporal de 1-100 mg/kg al día junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico lo determinará un médico utilizando criterio médico.

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

Tabla 2.

Nombre de la marca	Tipo de inhibidor o diana	Fuente de la Compañía
Omega IFN	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Phanna KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferón A	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN-α2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirina	IFN-α2a PEGilado /ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	Inmunosupresor de IgG del VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferón	IFN-αn1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
Albuferón - α	Albúmina IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirina	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	Inhibidor de caspasas	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacón-1	InterMune Pharmaceutical Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japón Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN-α2a PEGilado / inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	Inmunosupresor de IgG del VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Ratón, FL
Intron A y Zadaxin	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirina	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidina	Profármaco de Ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intrón A	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

(continuación)

Nombre de la marca	Tipo de inhibidor o diana	Fuente de la Compañía
PEG-Intrón	IFN-α2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetrón	IFN-α2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirina	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / Ribavirina	IFN-α2b PEGilado /ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN-β1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN-β y EMZ701	IFN-β y EMZ701	TransitionTherapeuticsInc.,Ontario, Canada
Batabulin (T67)	Inhibidor de β tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Inhibidor de serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, IN
Omniferón	IFN-α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Gilead
PSI 6130	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Roche
SCH 503034	Inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
NIM811	Inhibidor de Ciclofilina	Novartis
Suvus	Azul de metileno	Bioenvision
Multiferón	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Actilón (CPG10101)	Agonista de TLR9	Coley

(continuación)

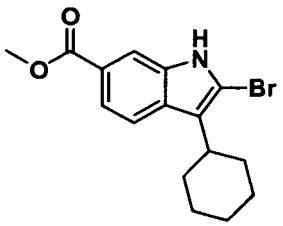
Nombre de la marca	Tipo de inhibidor o diana	Fuente de la Compañía
Interferón-β	Interferón-β-1a	Serono
Zadaxin	Inmunomodulador	Sciclone
Compuestos de Pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Metil adenosina	Inhibidor de Replicasa de NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor de VHC	Achillion / Gilead

Descripción de las realizaciones específicas

A menos que se especifique otra cosa, los datos de CLEM analítica en los siguientes intermedios y ejemplos se adquirieron usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de parada: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. de partida: B al 0% a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH_3CN al 5%/H_2O al 95% con NH_4OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 10%/H_2O al 90% con TFA al 0,1% (para columnas B y C); Eluyente B: CH_3CN al 95%/H_2O al 5% con NH_4OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 90%/H_2O al 10% con TFA al 0,1% (para columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10μ 4,6 x 50 mm C 18; Columna B: Phenomenex C18 10μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10μ; Columna D: Phenomenex Lina C18 5μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5μ 4,6 x 50 mm C18.

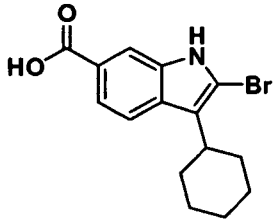
Como objeto del software de gráficos, algunas estructuras tienen átomos de hidrógeno ausentes.

Intermedio 1



Ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico. Se añadió en porciones tribromuro de piridinio recién recristalizado (recristalización en AcOH caliente (5 ml por 1 g) aclarado con AcOH frío y se secado a alto vacío sobre KOH) (durante 10 min) a una solución en agitación de 3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (60 g, 233 mmol) (preparado usando procedimientos descritos en el documento WO2004/065367) en $CHCl_3$/THF (1:1, 1,25 l) a 20 ºC. La solución de reacción se agitó a 0-5 ºC durante 2,5 h y se lavó con $NaHSO_3$ ac. sat. (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El aceite de color rojo resultante se diluyó con Et_2O y se concentró. El sólido de color rosa resultante se disolvió en Et_2O (200 ml), se trató con hexanos (300 ml) y se concentró parcialmente. Los sólidos se recogieron por filtración y se enjuagaron con hexanos. Las aguas madre se concentraron a sequedad y el procedimiento se repitió. Los sólidos se combinaron para producir ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, éster metílico (64 g, 190 mmol, 82%) en forma de un sólido esponjoso de color rosa, que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,82 (tt, J = 3,7, 11,7 Hz, 1H), 1,98- 1,72 (m, 7H), 1,50- 1,27 (m, 3H). RMN 13C (75 MHz, CDCl3) δ 168,2, 135,6, 130,2, 123,1, 120,8, 120,3, 118,7, 112,8, 110,7, 52,1, 37,0, 32,2(2), 27,0(2), 26,1. CLEM: m/e 334 $(M-H)^-$, tiempo de ret. 3,34 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 2

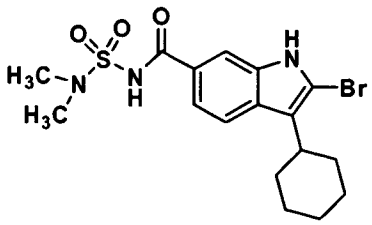


Ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 2-bromo-3-coclohexil-. Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6- carboxilato de metilo (20 g, 60 mmol) y LiOH (3,8 g, 160 mmol) en MeOH/THF/H_2O (1:1:1, 300 ml) se calentó a 90 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H_2O, se neutralizó con HCl 1 M (~160 ml), se diluyó con H_2O (250 ml) y se agitó durante 1 h a ta. Los precipitados se recogieron por filtración, se enjuagaron con H_2O y se secaron para producir ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (cuant.) que se usó sin purificación adicional.

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

Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (117 g, 349 mmol) y LiOH.H_2O (26,4 g, 629 mmol) en MeOH/THF/H_2O (1:1:1, 1,8 l) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H_2O a ~2 ºC, se neutralizó con HCl 1 M (~650 ml) (añadido a una velocidad tal, que la temperatura no excedió 5 ºC), se diluyó con H_2O (1 l) y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron por filtración, se enjuagaron con H_2O y se secaron para producir el mono solvato de THF del ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil- (135,5 g, 345 mmol, 99%) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,01 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 1,98- 1,72 (m, 11H), 1,50-1,24 (m,3H). RMN 13C (75 MHz, CDCl3) δ 172,7, 135,5, 130,7, 122,3, 120,9 (2), 118,8, 113,3, 111,1, 67,9 (2), 37,0, 32,2 (2), 27,0 (2), 26,1, 25,5 (2). CLEM: m/e 320 $(M-H)^-$, tiempo de ret. 2,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 3



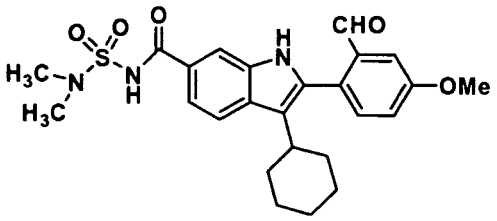
1H-indolo-6-carboxamida, 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,17 g, 7,2 mmol) a una solución agitada de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (2,03 g, 6,3 mmol) en THF (6 ml) a 22 ºC. El desprendimiento de CO_2 fue instantáneo y cuando se redujo, la solución se calentó a 50 ºC durante 1 h y después se enfrió a 22 ºC. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (0,94 g, 7,56 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de DBU (1,34 g ,8,8 mmol) en THF (4 ml). La agitación se continuó durante 24 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La fase de acetato de etilo se lavó con agua seguido de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El extracto se concentró a sequedad para dejar el producto del título en forma de una espuma desmenuzable de color amarillo pálido, (2,0 g, 74%, >90% pureza, estimada de la RMN). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,28 - 1,49 (m, 3 H) 1,59 - 2,04 (m, 7 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H).

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

En un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas y 1 l, equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura, una entrada de N2 y un condensador, en una atmósfera de N2, se añadió ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (102,0 g, 0,259 mol) y THF seco (300 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió en porciones CDI (50,3 g, 0,31 mol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 2 h. Después de enfriar a 30 ºC, se añadió en una porción N,N-dimetilaminosulfonamida (41,7 g, 0,336 mol), seguido de la adición gota a gota de DBU (54,1 ml, 0,362 mol) durante un periodo de 1 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N (1:1, 2 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,5 l) y se secaron sobre $MgSO_4$. La solución se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (111,0 g). El producto en bruto se suspendió en EtOAc (400 ml) a 60 ºC. A la suspensión se le añadió lentamente heptano (2 l).

La suspensión resultante se agitó y se enfrió a 0 ºC. Después, ésta se filtró. La torta de filtro se aclaró con una pequeña cantidad de heptano y se secó al aire, a vacío doméstico durante 2 días. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanco (92,0 g, 83%). RMN ^{1}H (MeOD, 300 MHz) δ 7,89 (s, H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,73-2,95 (m, 1H), 1,81-2,05 (m, 8H), 1,39-1,50 (m, 2H); m/z 429 (M +H)+.

Intermedio 4

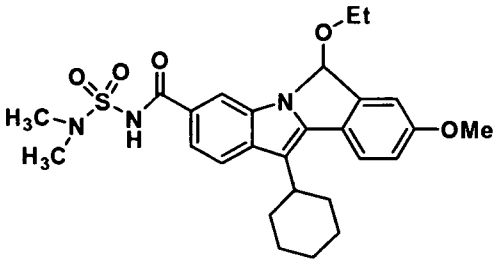


1H-indolo-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-. Una mezcla de la 2-Bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-indolo-6-carboxamida (4,28 g, 0,01 mol), ácido 4-metoxi-2-formilfenil borónico (2,7 g, 0,015 mol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo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

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

A una solución en suspensión de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-indolo-6-carboxamida (54,0 g, 126 mmol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (29,5 g, 164 mmol) y LiCl (13,3 g. 315 mmol) en EtOH/tolueno (1:1, l l) se le añadió una solución de Na_2CO_3 (40,1 g, 379 mmol) en agua (380 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadió Pd(PPh3)4 (11,3 g, 10,0 mmol). La solución de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 70 ºC (supervisión interna) durante una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc (1 l) y EtOH (100 ml), se lavó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N (1 l) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. Los sólidos residuales se agitaron con Et2O (600 ml) durante 1 h y se recogieron por filtración para producir 1H-indolo-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-(52,8 g, 109 mmol, 87%) en forma de un polvo de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, d6-DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,00 - 1,74 (m, 7H), 1,60 - 1,38 (m, 3H). RMN 13C (75 MHz, CDCl3) δ 165,7, 158,8, 147,2, 139,1, 134,3, 132,0, 123,4, 122,0, 119,2, 118,2, 1 14,8, 112,3, 110,4, 109,8, 79,6, 45,9, 37,2(2), 34,7, 32,0(2), 25,9(2), 24,9. CLEM: m/e 482 $(M-H)^-$, tiempo de ret. 2,56 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 5

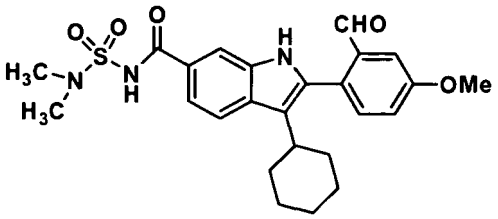


6H-Isoindolo[2,1-a]indolo-3-carboxamida, 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-etoxi-8-metoxi-. En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 5 l, equipado con un controlador de temperatura, un condensador, una entrada de N2 y un agitador mecánico, se cargaron tolueno (900 ml), EtOH (900 ml), 2-bromo-3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indolo-6-carboxamida (90 g, 0,21 mol), ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (49,2 g, 0,273 mol) y LiCl (22,1 g, 0,525 mol). La solución resultante se burbujeó con N_2 durante 15 min. Una solución de Na_2CO_3 (66,8 g, 0,63 mol) en H_2O (675 ml) se añadió y la mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante (10 min) más. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (7,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 20 h. Después de

enfriar a 35 ºC, una solución de HCl 1 N (1,5 l) se añadió lentamente. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación de 6 l y se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se trituró con EtOAc al 20% en hexano (450 ml, de 50 ºC a 0 ºC) para dar 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxamida (65,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC, 98%.

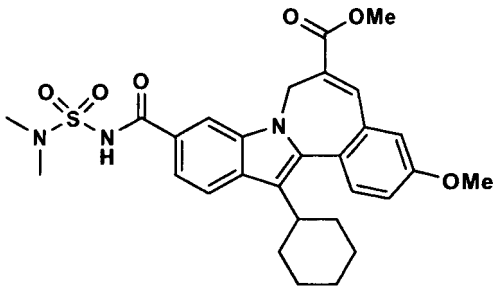
Las aguas madre de la trituración se concentraron al vacío. El residuo se calentó a reflujo con EtOH (50 ml) durante 3 h. Después, la solución se enfrió a 0 ºC. Los precipitados se filtraron y se lavaron con TBME enfriado (5 ºC) (20 ml). La torta de filtro se secó al aire a vacío doméstico para dar una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

Intermedio 6



1H-indolo-6-carboxamida, 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-. Se disolvió 11-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indolo-3-carboxamida en THF (75 ml). A la solución se le añadió una solución de HCl 2 N (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de N2 a ta durante 16 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con TBME enfriado (2 x 30 ml), la torta de filtro se secó al vacío doméstico durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC, 99%. RMN ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,5 y 1,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 1,75-1,99 (m, 7H), 1,48-1,60 (m, 3H); m/z 484 (M + H)+.

Intermedio 7



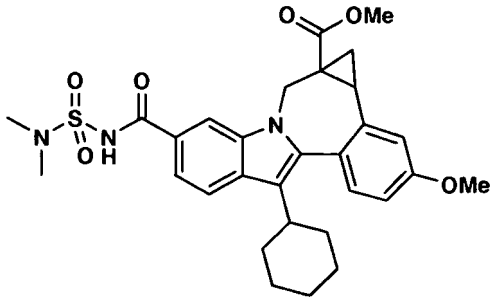
Ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico. Una mezcla de la 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxamida (4,8 g, 0,01 mol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (9,7 g, 0,02 mol) y carbonato de cesio (7,1 g, 0,02 mol) en DMF (28 ml) se agitó durante 20 h a una temperatura de baño de aceite de 55 ºC. La mezcla se vertió en hielo-agua y se acidificó con HCl para precipitar el producto en bruto. El sólido se recogió, se secó y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (110 g) usando una solución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contenía ácido acético al 2%. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,9 g, 71% de rendimiento). EM: 552 (M=H+).

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

Una solución de 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-6-hidroxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indolo-3-carboxamida (hemiaminal cíclico) (63,0 g, 130 mmol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (60 g, 261 mmol), carbonato de cesio (106 g, 326 mmol) en DMF (400 ml) se calentó a 60 ºC (temperatura de baño) durante 4,5 h. Se añadió más cantidad de 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (15 g, 65 mmol) y carbonato de cesio (21,2 g, 65 mmol) y la reacción se calentó a 60 ºC durante una noche y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción en agitación se diluyó con H_2O (1 l), se neutralizó lentamente con HCl acuoso 1 N (800 ml), se agitó durante 3 h y después los precipitados se recogieron por

filtración. Los sólidos se trituraron con Et2O (800 ml) y se secaron para producir ácido metil-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil- 10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-, éster metílico (70,2 g, 127 mmol, 98%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,51 (m, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,11 - 1,12 (m, 10H). CLEM: m/e 550 $(M-H)^-$, tiempo de ret. 3,21 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 8

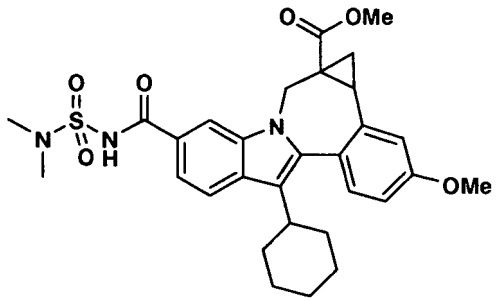


Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (+/-)-. Se añadió DMSO (5 ml) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (199 mg, 0,906 mmol) y NaH (38 mg en una dispersión de aceite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

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

En un matraz secado a la llama de fondo redondo, cuatro bocas y 1 l, equipado con un agitador mecánico, una entrada de N2 y un termómetro, en una atmósfera de N2, se cargó hidruro sódico (95%) (3,09 g, 129,2 mmol) y DMF seca (200 ml). Con agitación vigorosa, se añadió en porciones yoduro trimetilsulfoxonio (32,5 g, 147,3 mmol), tiempo durante el cual la temperatura se elevó a 30 ºC. Después de agitar durante 30 min, una solución de ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico, 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-(metoxi)-, éster metílico (33,8 g, 61,3 mmol) en DMF seca (70 ml) se añadió rápidamente. La mezcla de reacción se agitó por debajo de 30 ºC durante 30 min y después se vertió en porciones en una solución enfriada con hielo de HCl 1 N (130 ml) en H2O (2 l). Después de agitar mecánicamente la suspensión resultante durante 1 h, los precipitados se filtraron y la torta de filtro se lavó con H2O (100 ml). La torta de filtro se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 N (1:1, 4 l). Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con H2O (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y la solución se filtró a través de un lecho de gel de sílice (300 g en hexano) y se enjuagó con EtOAc al 50% en hexano (5 l). El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido ligeramente amarillo que se trituró con EtOAc al 10% en TBME (220 ml) de 50 ºC a 0 ºC para dar ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (+/-)- en forma de un sólido de color blanco (26,1 g, 75% de rendimiento). Pureza de HPLC, 100%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11,61 (s, 1H), 8,47 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 5,43 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,22 (d, J = 15 Hz, 0,5H), 4,04 (dd, J = 15,4 y 6,6 Hz, 0,5H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,08-3,47 (m, 0,5H), 3,29 (s, 3H), 2,73-2,92 (m, 8H), 1,11-1,99 (m, 10,5H), 0,20 (m, 0,5H); m/z 566 $(M + H)^+$.

Intermedio 9



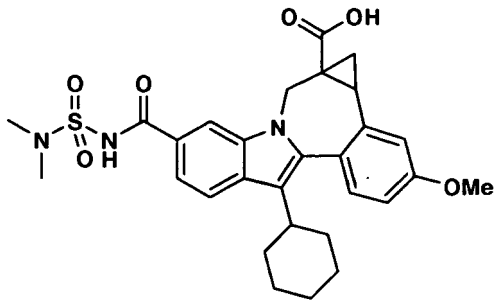
Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonilamino]carbonil] -1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (-)-. Una muestra de ácido (+/-) cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-metil éster se disolvió en EtOH/CH_3CN 1/1 + DEA al 0,5% a una concentración de 50 mg/ml. [La adición de DEA asegura que el compuesto permanece en solución durante el procedimiento de inyección]. Después, esta solución se inyectó en una SFC preparativa Thar SFC-350 en las condiciones que se muestran a continuación.

Condiciones preparativas en Thar SFC-350: Columna: Chiralcel OJ-H 5 x 25 cm; fase móvil: MeOH al 25%/ CH3Cl (1/1) en CO2; presión (bar): 100; caudal (ml/min): 240; concentración de solución (mg/ml): 50; cantidad de inyección (ml):· 4,5-5; Tiempo de ciclo (min/iny): 6,5-7; Temperatura (ºC): 45; capacidad de procesamiento (g/h): ~2; Longitud de onda del detector (nm): 254.

A partir de 371,4 g de material de partida racémico, se obtuvieron un total de 177,3 g del isómero que se eluye en segundo lugar (-) que contenía ~1 Mequiv. de dietilamina. Este material se purificó usando el siguiente procedimiento. La mezcla (24,7 g) disuelta en diclorometano (800 ml)) se lavó secuencialmente con; HCl 0,5 N (1 x 400 ml, 1 x 240 ml), H_2O (2 x 240 ml) y salmuera (2 x 240 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4 Anhid.), se filtró y se evaporó para dar 22,33 g de ácido (cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonilamino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico, (-)- en forma de un sólido de color amarillo (92% de recuperación). HPLC[1] > 99% (Tr 2,3 min); CL/EM (EN^+) 566,51 (M+H, 100); $[\alpha]_D^{25C}$ -194,64º (c 1,03, MeOH). Anal. Calc. para $C_{30}H_{35}N_3O_6S{\cdot}33H_2O$: C 63,04; H, 6,29; N, 7,35; S, 5,61; H_2O, 1,04. Encontrado: C, 63,07; H, 6,01; N, 7,24; S, 5,58; H_2O, 1,03. La RMN muestra la ausencia de Et_2NH. El EE de este material se determinó que era > 99% usando el siguiente procedimiento de HPLC analítica.

Condiciones analíticas de la determinación de ee en una SFC analítica Thar. Columna analítica: Chiralcel OJ (46 x 25 cm, 10 μl); presión de BPR: 100 bares; Temperatura: 35 ºC; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: MeOH al 15%/ CH_3CN (1/1) en CO_2; Longitud de onda del detector: 254 nm; Tiempo de retención (min): 4, 6,5.

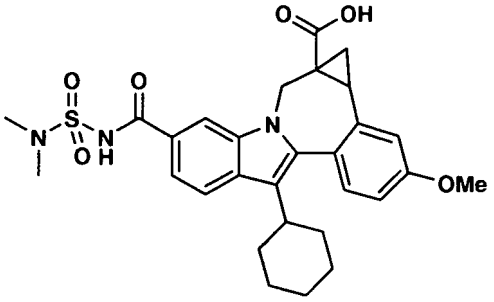
Intermedio 10



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (-)-. A una solución de ácido (-) cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (22,33 g, 39,5 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió lentamente NaOH 1 N (120 ml) durante 20 min, mientas se mantenía la temperatura de reacción < 30 ºC. La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de N_2 durante 18 h. La HPLC indicó que la reacción se había completado. A la solución de reacción se le añadió HCl 1 N (130 ml). Después de que se completara la adición, el pH de la mezcla de reacción era aproximadamente 2. El metanol en la mezcla de reacción se evaporó. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla que después se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 600 ml, 1 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con H_2O (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 20,82 g (96% de rendimiento) del compuesto del

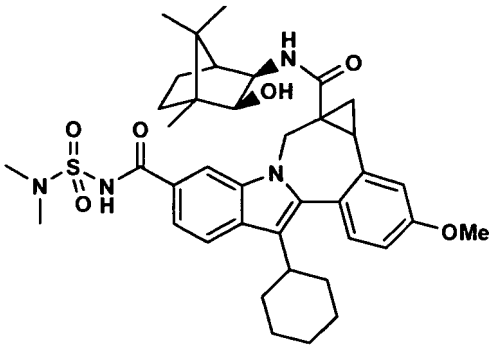
título en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones de HPLC, columna: Phenomenex Synergy Polar-RP 4 um 4,6 x 50 mm; UV: 220 nm; tiempo de gradiente: 4 min; caudal: 4 ml/min, B al 75 - 100%; disolvente A: MeOH al 10%/H_2O al 90% con H_3PO_4 al 0,2%, disolvente B: MeOH al 90%/H_2O al 10% con H_3PO_4 al 0,2%, HPLC > 99% (Tr 1,80 min) CL/EM (EN^+) 552,25 (M+H, 100); $[\alpha]_D^{25C}$ - 166,99 º (c 1,00, MeOH). Análisis CG: CH_2Cl_2 4,94%; Anal. Calc. para $C_{29}H_{33}N_3O_6S \cdot 0{,}16\ H_2O \cdot 0{,}35\ CH_2Cl_2$: C, 60,37; H, 5,87; N, 7,20; S, 5,49; H_2O, 0,49; CH_2Cl_2, 5,02. Encontrado: C, 59,95; H, 5,89; N, 7,03; S, 5,38; H_2O, 0,47; CH_2Cl_2, 4,94.

Intermedio 11



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/-)-. A una solución de ácido (+/-) cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico (100 mg, 0,177 mmol) en una mezcla de THF/Metanol (2,0 ml/2,0 ml), se le añadió solución 2 N de NaOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC en condiciones de microondas durante 5 min. Después, se concentró se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro, (59 mg, 60% de rendimiento). EM m/z 552 (MH+), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,25 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,69 - 2,98 (m, 2 H) 3,02 (s, 2,28 H) 3,02 (s, 3,72 H) 3,41 (d, J = 15,00 Hz, 0,62 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (d, J = 15,00 Hz, 0,38 H) 5,26 (d, J = 15,00 Hz, 0,38 H) 5,45 (d, J = 14,64 Hz, 0,62 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,13 (d, J = 2,56 Hz, 0,38 H) 7,21 (d, J = 2,20 Hz, 0,62 H) 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,30 (d, J = 8,78 Hz, 0,38 H) 7,53 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 0,62 H) 7,61 (dd, J = 8,60, 1,65 Hz, 0,38 H) 7,85 (d, J = 8,42 Hz, 0,62 H) 7,89 (d, J = 8,42 Hz, 0,38 H) 8,10 (s, 0,38 H) 8,28 (d, J = 1,46 Hz, 0,62 H).

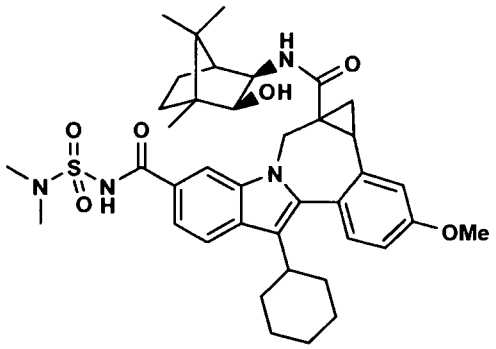
Intermedio 12



Cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R, 3S)- 3- hidroxi- 4,7,7- trimetilbiciclo [2,2,1] hept- 2- il]- 11- metoxi-, (1aR)-[parcial]-. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-) cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11- metoxi- (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó con una solución 1 N de HCl. Se separó un sólido de color pardo que se recogió por filtración. Después, este material se fraccionó por HPLC Preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A: CH3CN al 10%-H2O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH3CN al 90%-H2O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Empezar con disolvente B al 65%, tiempo de espera inicial durante 5 min, después, aumentar gradualmente a disolvente B al 90% en 30 min con un caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/proceso.

Ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- se eluye antes que Ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]- en las condiciones de HPLC descritas anteriormente. Producto obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro, 230 mg, 36% de rendimiento). EM m/ 703 (MH^+), Tiempo de retención: 3,936 min. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,14 - 0,24 (m, 2,64 H) 0,51 (s, 2,46 H) 0,72 - 2,21 (m, 20,9 H) 2,49 (m, 0,18 H) 2,62 (m, 0,82 H) 2,85 (m, 0,18 H) 2,96 (m, 0,82 H) 3,03 (s, 6 H) 3,39 (m, 0,82 H) 3,49 - 3,58 (m, 1,64 H) 3,71 - 3,80 (m, 0,36 H) 3,90 (s, 3 H) 4,17 (d, J = 14,65 Hz, 0,18 H) 5,06 (d, J = 14,65 Hz, 0,18 H) 5,37 (d, J = 14,95 Hz, 0,82 H) 6,73 (d, J = 5,49 Hz, 0,82 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 4,5 Hz, 0,18 H) 7,10 (d, J = 2,44 Hz, 0,18 H) 7,21 (d, J = 2,44 Hz, 0,82 H) 7,31 (d, J = 8,55 Hz, 0,82 H) 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 0,18 H) 7,59 - 7,64 (m, 1H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 7,99 (s, 0,18 H) 8,09 (d, J = 1,22 Hz, 0,82 H).

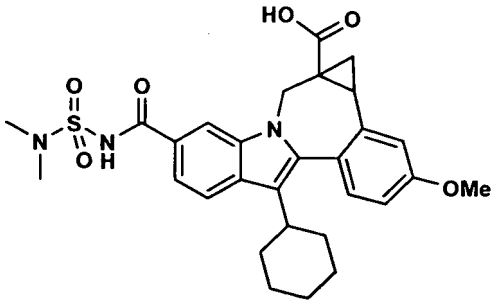
Intermedio 13



Ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R, 3S)-3-hidroxi- 4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]-. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-) ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11- metoxi- (500 mg, 0,906 mmol) en DMSO (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió (2S,3R)-3-amino-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ol (280 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se acidificó con una solución 1 N de HCl. Se separó un sólido de color pardo, que se recogió por filtración. Después, este material se fraccionó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A: CH3CN al 10%-H2O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH3CN al 90%-H2O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Empezar con disolvente B al 65%, tiempo de reposo inicial durante 5 min, después aumentar gradualmente a disolvente B al 90% en 30 min con una caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/proceso.

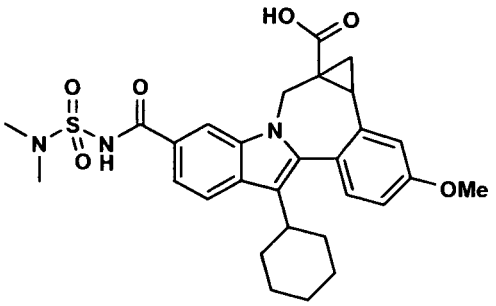
Ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)- [parcial]- se eluye después de ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)- [parcial]- en las condiciones de HPLC descritas anteriormente. Producto obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro, 215 mg, 34% de rendimiento). EM m/ 703 (MH^+), Tiempo de retención: 4,038 min. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,20 (m, 0,38 H) 0,75 (s, 1,86 H) 0,76 (s, 1,86 H) 0,84 (s, 1,86 H) 0,85 (s, 1,14 H) 0,89-2,18 (m, 18,9 H) 2,52 (m, 0,38 H) 2,70 (m, 0,62 H) 2,85 (m, 0,38 H) 2,97 (m, 0,62 H) 3,03 (s, 2,28 H) 3,04 (s, 3,72 H) 3,33 - 3,39 (m, 0,62 H) 3,43 - 3,51 (m, 1,24 H) 3,73 - 3,77 (m, 0,38 H) 3,78 - 3,84 (m, 0,38 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,90 (s, 1,14 H) 4,14 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H) 5,11 (d, J = 14,65 Hz, 0,38 H) 5,44 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,68 (d, J = 4,88 Hz, 0,62 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 5,19 Hz, 0,38 H) 7,12 (d, J = 2,44 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 2,14 Hz, 0,62 H) 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,55 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,62 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,87 (d, J = 8,54 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,08 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H) 8,10 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H).

Intermedio 14



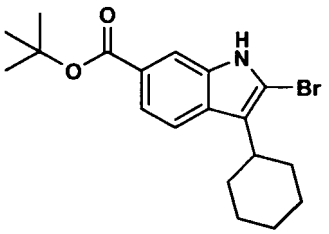
Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (-)-. Se añadieron un solución 10 N de NaOH (2,0 ml, 20 mmol) y 4 ml de agua a una solución de cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3 S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aR)-[parcial]- (160 mg, 0,228 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en condiciones de microondas durante 1 h. Después, se concentró, se acidificó con una solución conc. de HCl y se extrajo con acetato de etilo dos veces (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó mediante una columna de HPLC Prep. para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (80 mg, 64% de rendimiento). Rotación específica promedio -130,85º; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; célula de 50 cm. EM m/552 (MH^+). Tiempo de retención: 3,760 min. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H).

Intermedio 15



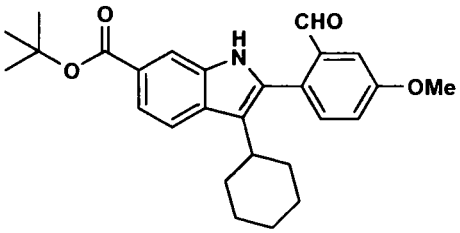
Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+)-. Se añadieron una 10 N solución de NaOH (1,8 ml, 18 mmol) y 4 ml de agua a una solución de cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxamida, 8-ciclohexil-N^5-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N^{1a}-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-11-metoxi-, (1aS)-[parcial]- (130 mg, 0,185 mmol) en bTHF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en condiciones de microondas durante 1 h. Se concentró, se acidificó con una solución conc. de HCl y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó mediante una columna de HPLC Prep. para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (68 mg, 67% de rendimiento). Rotación específica promedio + 174,73º; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; célula de 50 cm. EM m/552(MH^+), Tiempo de retención: 3,773 min. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,27 (m, 0,38 H) 1,14 - 2,22 (m, 11,62 H) 2,76 (m, 0,38 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 6,62 H) 3,45 (d, J = 14,95 Hz, 0,62 H) 3,90 (s, 1,86 H) 3,91 (s, 1,14 H) 4,04 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,28 (d, J = 15,26 Hz, 0,38 H) 5,47 (d, J = 15,26 Hz, 0,62 H) 6,95 - 7,05 (m, 1H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 0,38 H) 7,23 (d, J = 1,83 Hz, 0,62 H) 7,28 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 0,38 H) 7,54 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 0,62 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,38 H) 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 0,62 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,38 H) 8,11 (d, J = 1,22 Hz, 0,62 H) 8,29 (d, J = 1,22 Hz, 0,38 H).

Intermedio 16



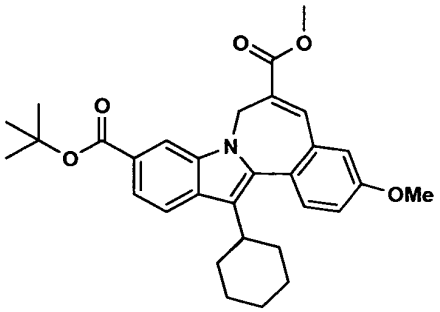
Ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 2-bromo-3-ciclohexil-, 1,1-dimetiletil éster. A una solución agitada mecánicamente de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (80 g, 0,24 m) en dicloruro de metileno seco (1,2 l) y THF (100 ml) se le añadieron tamices moleculares activados (4A, 80 g) y carbonato de plata (275 g, 0,99 m). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota bromuro de t-butilo (142 g, 1,04 m). La mezcla se agitó durante una noche a ta y se supervisó por TLC (hexano-acetato de etilo 80:20, F_r (Producto) = 0,7). Si cualquier ácido de bromo se dejó sin convertir, se añadió un 10% más de carbonato de plata y la agitación se continuó durante 2 - 4 h adicionales. Cuando se completó, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se lavó con dicloruro de metileno (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: (malla 230 - 400, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en éter de pet . 0 - 2%). Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar 80 g (85%) del compuesto del título. HPLC: 90,1% (TR = 6,56 min), Columna: C18 BDS, (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30→ 100 → 30), Caudal 0,8 ml / min. CLEM: 99,8% (TR = 4,44 min), Columna: Geneis, C18 50 x 4,6 mm. Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal : 0,8 ml/min; M - 1 = 376,5; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz) δ 1,37 -1,40 (m, 3H, Hexilo cic.), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,80 - 1,94 (dos grupos de m, 3H y 4H respectivamente, parte de hexilo cic.), 2,81 (m, 1H, CH de Hexilo cic.- bencílico), 7,70 - 7,75 (m, 2H, Indol-H_{4y5}), 8,04 (s, 1H, Indol-H_7), 8,52 (s, 1H, Indol-NH).

Intermedio 17



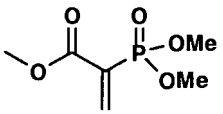
Ácido 1H-indolo-6-carboxílico, 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-, 1,1-dimetiletil éster. Se disolvió 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de terc-butilo (72 g, 0,19 m) en una mezcla 1:1 de tolueno y etanol (720 ml) y se desgasificó. Después, se añadió LiCl (23,9 g, 0,51 m), seguido de carbonato sódico (720 ml, solución 1,0 M desgasificada por separado) y Pd-tetraquis (13,1 g, 0,011 m). Después de agitar durante 0,25 h, se añadió ácido 2-formil-4-metoxifenilborónico (41,1 g, 0,22 m) y la mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 4 h. Después, la reacción se supervisó por TLC, (Hexano-acetato de etilo 80:20, F_r (Producto) = 0,55). Cuando se completó, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua (1,0 l), seguido de acetato de etilo (1,0 l). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó y concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento 75 g (74%). HPLC: 99,7% (TR = 6,30 min), Columna: C 18 BDS (4,6 x 50 mm), SC-307. Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml/min. CLEM: 98,0% (TR = 5,28 min), Columna: Geneis, C18 (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua: ACN (70 → 95 → 70), Caudal : 0,8 ml / min; M - 1 = 432,2; RMN ^{1}H (DMSO -d_6) (400 MHz) δ 1,40 - 1,48 (m, 3H, Hexilo cic.), 1,57 (s, 9H, t-Bu), 1,84 - 1,90 (m, 7H, parte de Hexilo cic.), 3,09 (m, 1H, CH de Hexilo cic.- bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H, arilo H_2), 7,06 (d, 1H, arilo H_3), 7,08 (s, 1H, arilo H_6), 7,23 (d, 1H, Indolo-H_5), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Indol-H_4), 7,70 - 7,75 (m, 2H, NH + Indol-H_7), 8,06 (s, 1H, CHO).

Intermedio 18



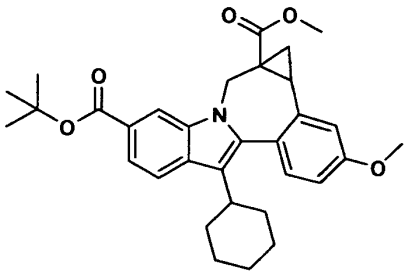
Ácido 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico, 13-ciclohexil-, 10-(1,1-dimetiletil) 6-metil éster. Se disolvió 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxilato de terc-butilo (62,5 g, 0,144 m) en DMF seca (1,2 l) y se agitó mecánicamente. Después, se añadieron carbonato de cesio (84 g, 0,17 m) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (65 - 70% puro según GC, 56,2 g, 0,18 m) y la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 4 h y la reacción se controló por TLC (Hexano-Acetato de etilo 80:20, F_r (Producto) = 0,7). Cuando se completó, la mezcla se enfrió a ta y después se inactivó con agua (1,0 l). Se precipitó un sólido de color amarillo, que se recogió por filtración y se secó al aire. Después, este material se suspendió en metanol, se filtró y se secó al vacío para dar el producto en forma de un polvo de color amarillo, (70 g, 90%). HPLC: 99,1% (TR = 6,45 min), Columna: C18 BDS (4,6 x 50 mm), Fase móvil: Gradiente de TFA al 0,1% en agua: ACN (30 → 100 → 30), Caudal 0,8 ml / min. CLEM: 100% (TR = 7,00 min), Columna: Geneis, CD18 (50 x 4,6 mm), Fase móvil: Gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua:ACN (70 → 95 → 70), Caudal: 0,8 ml/min; M + 1 = 502,2; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz) δ 1,10-1,30 (m, 3H, Hexilo cic.), 1,64 (s, 9H, t-Bu), 1,77 - 2,07 (m, 7H, parte de Hexilo cic.), 2,80 (m, 1H, CH de Hexilo cic.- bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (s, 3H, $COOCH_3$), 4,15 y 5,65 (dos picos a., cada uno 1H, CH_2 alílico), 6,95 (s, 1H, arilo H_6), 7,01 (d, 1H, arilo H_2), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, arilo H_3), 7,70 (d, J = 4 Hz, 1H, Indol- H_5), 7,84 (s + d, 2H, H olefínico + Indol-H_4), 8,24 (s, 1H, indol-H_7); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (100,0 MHz) δ 166,92, 165,71, 158,96, 142,28, 136,47, 13,50, 134,61, 132,43, 132,01, 129,73, 124,78, 124,68, 120,33, 119,39, 119,04, 115,62, 115,05, 111,27, 80,27, 55,49, 52,50, 39,09, 36,81, 33,40, 28,38, 27,15, 26,28.

Intermedio 19



Ácido 2-propenoico, 2-(dimetoxifosfinil)-, éster metílico. En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 5 l, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de N2, se cargaron paraformaldehído (40,5 g, 1,35 mol), MeOH (2 l) y piperidina (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de N2 durante 3 h. Después de enfriar a 50 ºC, se añadió en una porción 2-(dimetoxifosforil)acetato (150 g, 0,824 mol). La mezcla de reacción continuó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a ta, la solución de reacción se concentró al vacío para dar un aceite incoloro y transparente. El aceite anterior se disolvió en tolueno seco (1 l) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 3 l, equipado con un controlador de temperatura, una entrada de N2, un agitador magnético y un aparato Dean-Stark. A la solución se le añadió TsOH.H_2O (5,2 g). Después, la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente a reflujo para eliminar metanol durante 18 h. Después de enfriar a ta, la solución se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo que se destiló al vacío a 150 - 155 ºC/26,60 Pa (0,2 mmHg) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro (135,0 g). Pureza, 90% basada en RMN 1H. RMN ^{1}H (CDCl3, 300 MHz) δ 7,0 (dd, J = 42,4 y 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 20,5 y 1,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,76 (s, 3H).

Intermedio 20

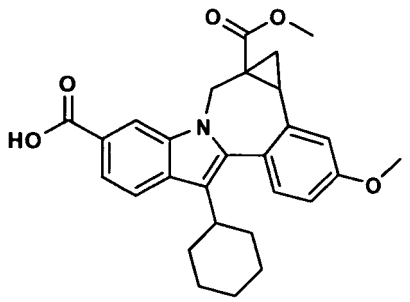


Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-,

5-(1,1-dimetiletil)1a-metil éster, (+/-). Se añadió hidruro sódico (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30-45 min y después se añadió en pequeñas porciones ácido 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxílico, 13-ciclohexil-3-metoxi-, 10-(1,1-dimetiletil) 6-metil éster puro (1,0, 2 mmol). La suspensión se diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50 ºC durante 3-4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua. Se separó un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó al aire durante una noche para proporcionar 1,15 g del producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el compuesto del título puro (0,96 g): CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles, como se demostró a partir del espectro de RMN del compuesto.

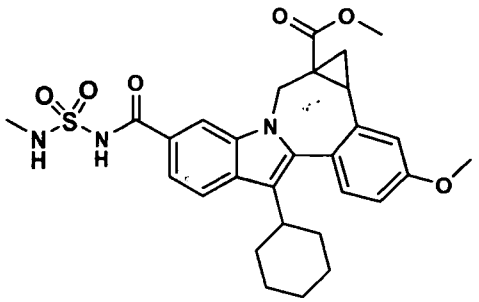
El siguiente procedimiento es un ejemplo de un procedimiento para efectuar la resolución de ácido ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metil éster, (+/-) racémico. Una muestra de ácido ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-1-metoxi-, 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metil éster, (+/-)- se disolvió en una mezcla de isopropanol y acetonitrilo (8:2) para dar una concentración final de 20 mg/ml. Esta mezcla se inyectó en un sistema de cromatografía SFC preparativa quiral usando las siguientes condiciones: columna Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: MeOH al 8% en CO_2; Temp: 35 ºC; Caudal: 2 ml/min durante 16 min; Supervisado por UV @ 260 nm; Inyección: 5 μl de ~20,0 mg/ml en IPA:ACN (8:2).

Intermedio 21



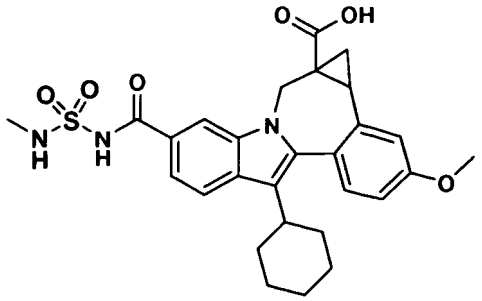
Ácido ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2H)-dicarboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-, 1a-metil éster, (+/-)-. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, éster terc-butílico (515 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante aproximadamente de 8 a 12 h. Después, la reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 100%). CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): A partir del espectro de RMN de los compuestos, se observó que el producto existía en forma de una mezcla de rotámeros de interconvertibles.

Intermedio 22



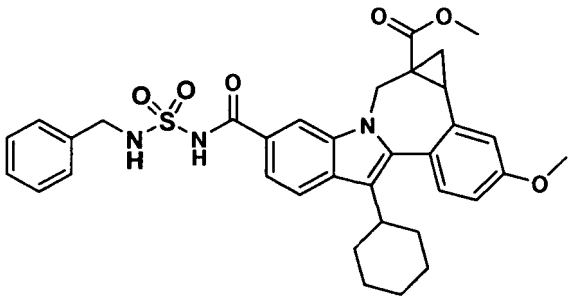
Ácido ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-, éster metílico. Una solución de ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) y CDI (64 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 1 h a 60 ºC. Se añadieron N-metilsulfamida (68 mg, 0,62 mmol) y DBU (71,6 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante una noche. Después, la reacción se vertió en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y salmuera, y después se secaron (sulfato sódico anhi.), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM m/e 552 (MH^+). Este material se usó sin purificación adicional.

Intermedio 23



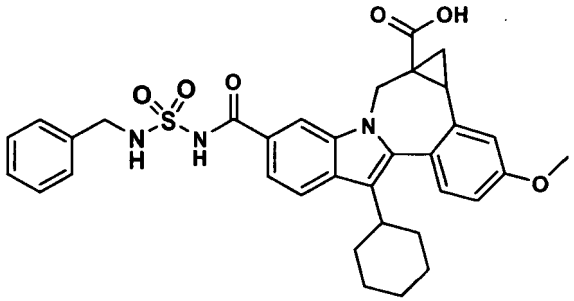
Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-. Se disolvió ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, éster metílico en THF, después, se añadió una mezcla de MeOH (2 ml, 2 ml), NaOH 2,5 M (ac.) (1,2 ml, 3 mmol) y la reacción se agitó a 22 ºC durante 2 h. Después, la solución se neutralizó con HCl 1 M (ac.) (3 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se suspendió con H_2O y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O y se secaron para producir el compuesto del título (160 mg, 0,30 mmol). IEN-EM m/e 538 (MH^+). Este material se usó sin purificación adicional.

Intermedio 24



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[[(bencilamino) sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-(metoxi)-12-(metoxi)-, éster metílico, (+/-)-. Una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y CDI (92 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante 1 h a 60 ºC. Después, se añadieron N-bencilsulfamida (164 mg, 0,88 mmol) y DBU (100 mg, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante una noche. Después, la reacción se vertió en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó ácido clorhídrico (0,1 N) y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM m/e 628 (MH+).

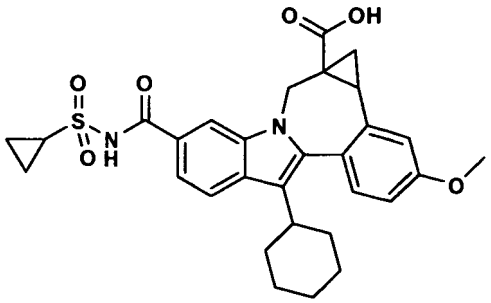
Intermedio 25



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[[(fenilmetil)amino]sulfonil]amino]carbonil]-, (+/)-. El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, ácido 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, partiendo de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxílico. IEN-EM m/e 613 (MH+), RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,22 -2,20 (m, 13 H) 3,27 - 3,31 (m, 1 H) 3,47 (d, J = 14,95 Hz, 0,6 H) 3,92 (d, J = 2,44 Hz, 3 H) 4,04 (d,

0,4 H) 4,31 (d, J = 2,75 Hz, 2 H) 5,24 (d, 0,4 H) 5,48 (d, 0,6 H) 7,02 (d, 1 H) 7,17 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 5 H) 7,39 (t, J = 7,48 Hz, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1H) 7,80 (d, J = 1,53 Hz, 0,4 H) 7,85 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1H) 8,22 (d, J = 1,53 Hz, 0,6 H).

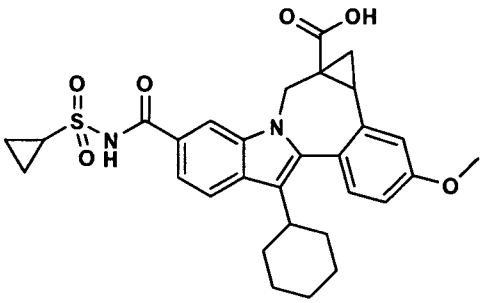
Intermedio 26



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[(ciclopropilsulfonil)amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/)-. Una mezcla de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro se calentó a 50 ºC durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv de ciclopropanosulfonamida y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC prep. Después, el éster intermedio se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles, como se demostró a partir del espectro de RMN de los compuestos.

Los intermedios 27-38 usan los procedimientos experimentales siguientes hasta que se indique otra cosa. Datos de CLEM: Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. de partida: B al 0% a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al 100% a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH_3CN al 5%/H_2O 95% con NH_4OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 10%/H_2O al 90% con TFA al 0,1% (para columnas B y C); Eluyente B: CH_3CN al 95%/H_2O al 5% con NH_4OAc 10 mM (para columnas A, D y E); MeOH al 90%/H_2O al 10% con TFA al 0,1% (para columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10μ 4,6 x 50 mm C18; Columna B: Phenomenex C18 10μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10μ; Columna D: Phenomenex Lina C18 5μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5μ 4,6 x 50 mm C 18; Datos de HPLC preparativa: Condiciones de H_2O/CH_3CN con tampón de NH_4OAc 10 mM; Gradiente: Lineal durante 20 min a menos que se indique otra cosa; Conc. de partida: B al 15% a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al100%; Eluyente A: CH_3CN al 5%/H_2O al 95% con NH_4OAc 10 mM; Eluyente B: CH_3CN al 95%/H_2O al 5% con NH_4OAc 10 mM; Columna: Sunfire Prep C_{18} OBD 5μ 30 x 100 mm; Condiciones para H_2O/MeOH con tampón de TFA al 0,1%; Gradiente: Lineal durante 20 min a menos que se indique otra cosa; Conc. de partida: B al a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al 100%; Eluyente A: MeOH al 10%/H_2O al 90% con TFA al 0,1%; Eluyente B: MeOH al 90%/H_2O al 10% con TFA al 0,1%; Columna: Phenomenex 21 x 100 mm C18 H_2O.

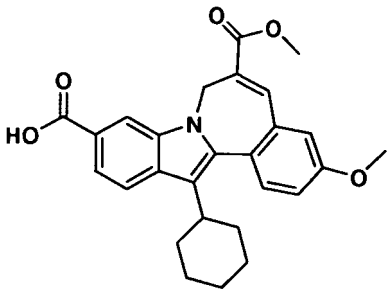
Intermedio 27



Ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico, 8-ciclohexil-5-[[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-, (+/)-. Una mezcla de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,]-a][2]benzazepin-5-carboxílico (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro se calentó a 50 ºC durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv. de ciclopropanosulfonamida y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC prep. Después, el éster intermedio se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH para proporcionar el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz,

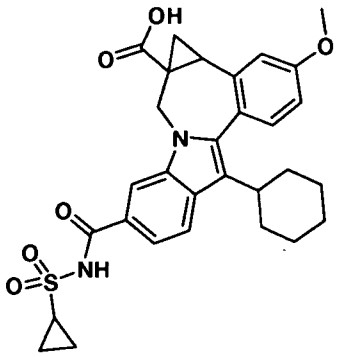
$CDCl_3$): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles, como se demostró a partir del espectro de RMN del compuesto.

Intermedio 28



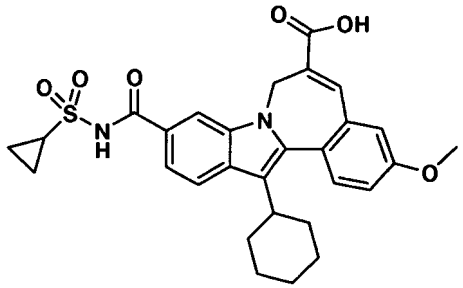
Ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (30 ml) a una suspensión en agitación de 6-metil 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo [2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-terc-butilo (10 g, 20 mmol) en dicloroetano (30 ml) en una atmósfera de N_2. La solución de color verde oscuro transparente se agitó a ta durante 2,5 h, se concentró a sequedad y se agitó con EtOAc (100 ml) durante una noche. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con EtOAc y Et_2O para producir ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo [2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (8,35 g, 18,8 mmol, 94%) que estaba en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13 - 2,16 (m, 10H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06 - 4,29 (m, 1H), 5,54 - 5,76 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H). CLEM: m/e 446 (M+H)+, tiempo de ret. 3,21 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 29



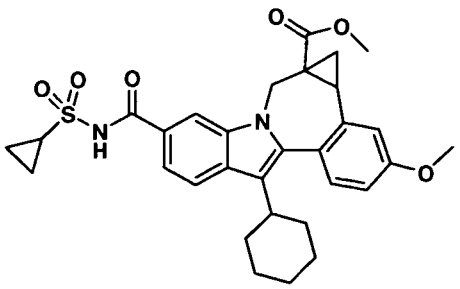
13-Ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,82 g, 11,2 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (3,85 g, 8,65 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1,5 h, se enfrió a ta, se trató con ciclopropanosulfonamida (1,36 g, 11,2 mmol), se agitó durante 10 min y después 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 una noche, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O (~30 ml), HCl 1 N (ac.) (2 x 50 ml) y salmuera (~30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (ac.) (~50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~30 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et_2O (~100 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et_2O y se secaron para producir 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%) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 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 - 5,7 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7, 80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H). CLEM: m/e 549 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 3,79 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 30



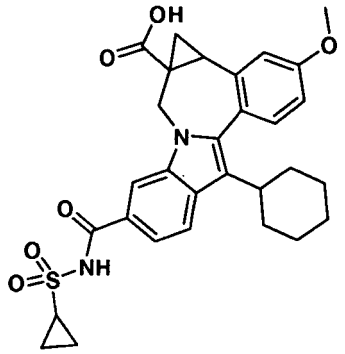
Ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a]-[2]benzazepin-6-carboxílico. Se disolvió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,8 mmol) se disolvió en MeOH//THF (1:1, 24 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml). La mezcla de reacción se agitó, se calentó a 60 ºC durante 1,5 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y se concentró para retirar disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O y se secaron al vacío para producir ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (1,0 g, 1,7 mmol, 94%) en forma de un sólido de color amarillo brillante (con 0,75 equiv. de THF) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,11 - 2,24 (m, 17H, 3H de THF), 2,81 - 2,96 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 3H, de THF), 3,94 (s, 3H), 4,07-4,33 (m, 1H), 5,55-5,81 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 8,20 (s a, 1H). CLEM: m/e 535 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 3,73 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 31



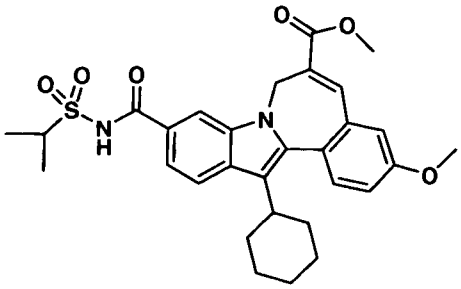
8-Ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 370 mg, 9,2 mmol) en DMSO (8 ml) en agitación en una atmósfera de N_2 se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (2,03 g, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se añadió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,2 g, 4,0 mmol) en DMSO (5 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 3 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et_2O (1:3, 50 ml) y los sólidos se eliminaron por filtración. Los licores madre se concentraron y se secaron a alto vacío para producir 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,92 g, 3,4 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,19 - 0,26 (m, 0,4H), 0,78 - 2,19 (m, 15,6H), 2,64 - 3,02 (m, 2H), 3,16 - 3,28 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,51 (s, 1,8H), 3,80 (s, 1,2H), 3,88 (s, 3H),4,00 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,22 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,42 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,55 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,6H), 7,63 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,4H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H). CLEM: m/e 563 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 3,75 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 32



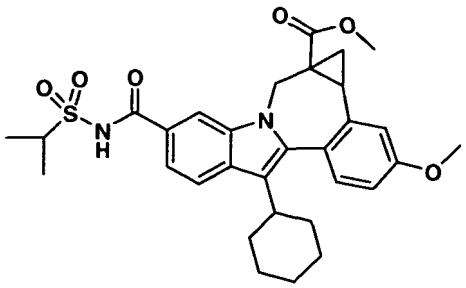
Ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,92 g, 3,41 mmol) en MeOH//THF (1:1, 40 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (8 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 ºC durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (8 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O y se secaron al vacío para producir ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-1a(2H)-carboxílico (1,66 g, 3,03 mmol, 89%) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,32 (t, J = 6,2 Hz, 0,5H), 0,71 - 2,12 (m, 15,5H), 2,61 - 2,94 (m, 2H), 3,16- 3,27 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 3,82 (s, 1,5H), 3,86 (s, 1,5H), 3,99 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,28 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,49 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,5H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,5H), 6,96 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 8,06 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 9,31 - 10,35 (m, 1H). CLEM: m/e 547 (M-H)-, tiempo de ret. 2,06 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 33



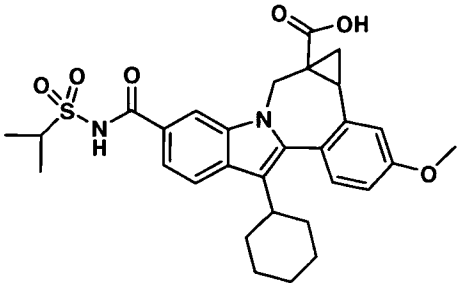
13-Ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (262 mg, 1,62 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (603 mg, 1,36 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1,5 h, se enfrió a ta, se trató con propano-2-sulfonamida (200 mg, 1,62 mmol), se agitó durante 10 min y después 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 una noche, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con H_2O (~5 ml), HCl 1 N (ac.) (2 x 10 ml) y salmuera (~5 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (ac.) (~10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~5 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et_2O (~15 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et_2O y se secaron para producir 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]ben- zazepin-6-carboxilato de metilo (640 mg, 1,2 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 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 1(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 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 3,87 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 34



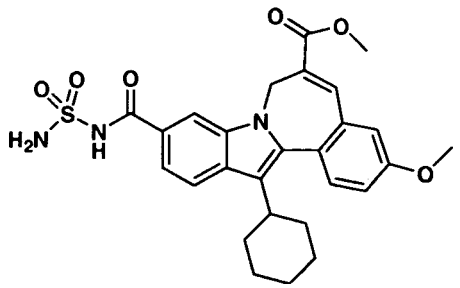
8-Ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 97 mg, 2,4 mmol) en DMSO (2 ml) en agitación en una atmósfera de N_2 se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (530 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se añadió 13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (578 g, 1,05 mmol) en DMSO (1,5 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 0,75 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~10 ml), se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et_2O (1:4,10 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. Los licores madre se concentraron y se secaron a alto vacío para producir 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (620 mg, 1,0 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,32 - 0,39 (m, 0,4H), 0,77 - 2,09 (m, 17,6H), 2,60 - 2,96 (m, 2H), 3,41 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,53 (s, 1,8H), 3,79 (s, 1,2H), 3,87 (s, 3H), 4,02-4,14 (m, 1,4H), 5,14 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,39 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,89 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,4H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 0,6H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,6H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,4H), 7,83 (d, J = 8,4 z, 0,6H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 8,43 (s, 0,6H). CLEM: m/e 563 $(M-H)^-$, tiempo de ret. 3,00 min, columna A, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 35



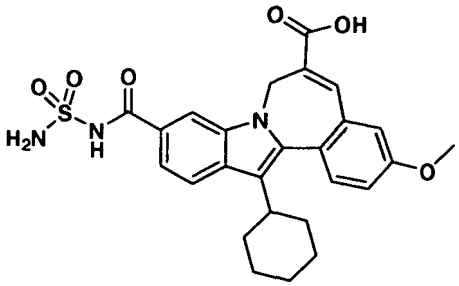
Ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (606 mg, 1,07 mmol) en MeOH//THF (1:1, 14 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 ºC durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (2,5 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H_2O (10 ml) durante una noche y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O y se secaron al vacío para producir ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-1-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (530 mg, 0,96 mmol, 90%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,23 - 0,30 (m, 0,4H), 0,80-2,24 (m, 17,6H), 2,70 - 3,11 (m, 2H), 3,46 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 3,95 (s, 3H), 3,93-4,10 (m, 1,4H), 5,29 (d, J = 15,0 Hz, 0,4H), 5,48 (d, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,98- 7,05 (m, 1H), 7,16 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 0,6H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 7,56 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 0,6H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,4H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 0,4H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 0,6H). CLEM: m/e 551 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 3,74 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 36



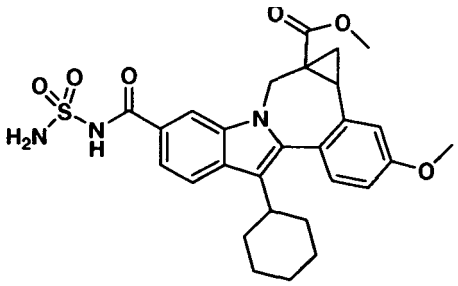
10-((Aminosulfonil)carbamoil)-13-coclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,23 g, 7,60 mmol) a una suspensión de ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (2,6 g, 5,8 mmol) en THF (11 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1,5 h, se enfrió a ta, se trató con sulfamida (1,12 g, 11,7 mmol), se agitó durante 10 min y después 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_2Cl_2 (100 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (ac.) (2 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera semisaturada (~50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et_2O (~75 ml) durante 1 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et_2O y se secaron para producir 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,8 g, 5,3 mmol, 91%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, CDl_3) δ 1,08 - 2,10 (m, 10H), 2,71 - 2,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,00 - 4,18 (m, 1H), 5,50 - 5,64 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H). CLEM: m/e 524 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 3,60 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 37



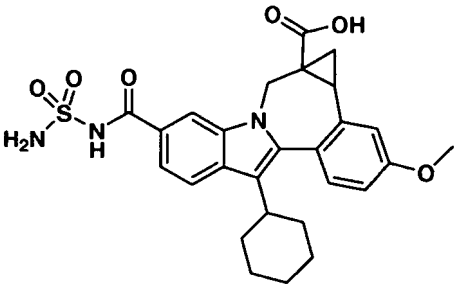
Ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico. Se disolvió 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (725 mg, 1,39 mmol) en MeOH//THF (1:1, 16 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (3 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 ºC durante 0,5 h y se enfrió a ta. La solución de reacción se diluyó con MeOH/H_2O (2: 1,15 ml), se neutralizó con HCl acuoso 1 M (3 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O y se secaron al vacío para producir ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (650 g, 1,3 mmol, 92%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 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 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 2,85 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

Intermedio 38



5-((Aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo. A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 350 mg, 8,8 mmol) en DMSO (8 ml), en agitación en una atmósfera de N_2 se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (1,93 g, 8,8 mmol) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y después se añadió 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a] [2]benzazepin-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 3,8 mmol) en DMSO (8 ml) (matraz enjuagado con DMSO (2 x 2 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió en HCl 0,25 N (100 ml) y se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml). La solución se filtró para recoger los sólidos y la fase orgánica de los licores madre se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (~150 ml) se lavó con H_2O (~50 ml) y salmuera (~50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et_2O (4:1, 50 ml) y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc. Estos sólidos se combinaron con los sólidos recogidos inicialmente para producir 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,39 g, 2,6 mmol, 68%) en forma de un sólido de color castaño que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,13 - 0,21 (m, 0,5H), 1,06 - 2,12 (m, 11,5H), 2,64 - 2,94 (m, 2H), 3,46 (s, 1,5H), 3,49 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,21 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 5,42 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 6,99 - 7,09 (m, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 1H), 7,41 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,5H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 8,47 (s, 0,5H), 11,62 (s, 0,5H), 11,69 (s, 0,5H). CLEM: m/e 538 $(M+H)^+$, tiempo de ret. 3,56 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

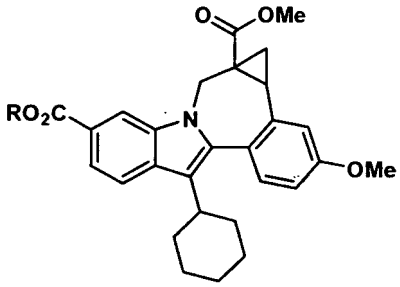
Intermedio 39



Ácido 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,1 mg, 2,0 mmol) en MeOH//THF (1:1, 24 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 ºC durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H_2O (10 ml) durante 1 h y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O y se secaron a vacío para producir ácido 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo-[2,1-a][2]benzazepin-1a(2H)-carboxílico (1,05 mg, 2,0 mmol, 98%) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional. Presentes en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,08 - 0,17 (m, 0,5H), 0,79 - 2,13 (m, 11,5H), 2,65-2,94 (m, 2H), 3,44 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 3,85 (s, 3H), 3,96 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 5,20 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 5,40 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 7,17 - 7,46 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H). 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 8,44 (s 0,5H), 11,48 - 13,19 (m, 2H). CLEM: m/e 524 (M+H)+, tiempo de ret. 3,51 min, columna B, gradiente de 4 minutos.

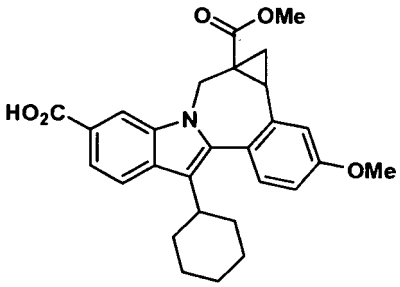
Los intermedios 40-44 usan los procedimientos experimentales siguientes hasta que se indique.

Intermedio 40



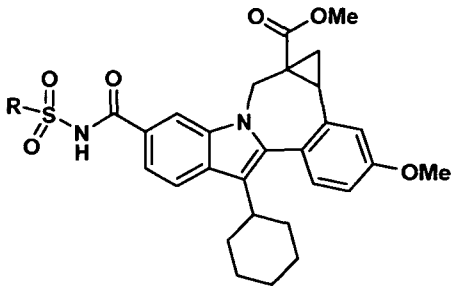
Se añadió NaH seco (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro trimetilsulfoxonio (567 mg, 4,4 mmol) en DMSO anh. (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30-45 min y después se añadió en pequeñas porciones olefina pura (1,0, 2 mmol). La suspensión se diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50 ºC durante 3-4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, y después se secó al aire durante una noche para proporcionar 1,15 g de producto en bruto que se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM), para proporcionar el compuesto de ciclopropilo deseado puro (0,96 g), en forma de un sólido de color blanquecino: CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, CDl_3): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 41



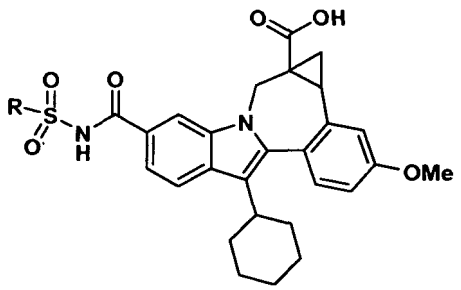
El éster terc-butílico (515 mg, 1 mmol) y TFA (5 ml) en DCM anh. (10 ml) se agitó a ta hasta que se completó la hidrólisis (8-12 h). El exceso de TFA y DCM se evaporaron a sequedad para proporcionar el ácido deseado (0,47 g, 100%) en forma de un sólido de color beige claro. CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 42



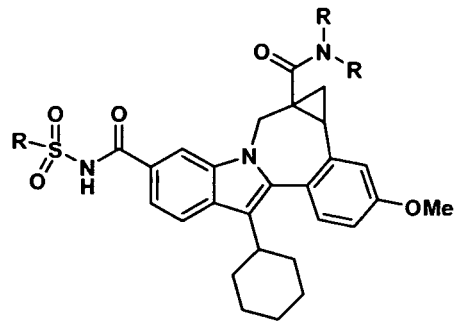
Procedimiento general. Una mezcla de ácido (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anh. se calentó a 50 ºC durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv de sulfamida (R = NR_2) o sulfonamida (R = alquilo o arilo) y DBU (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto.

Intermedio 43



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

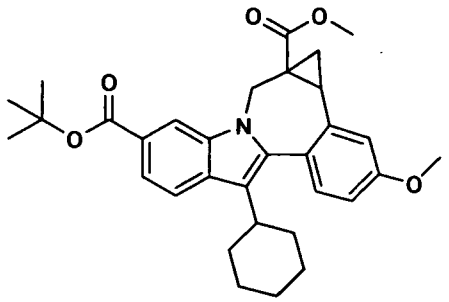
Intermedio 44



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

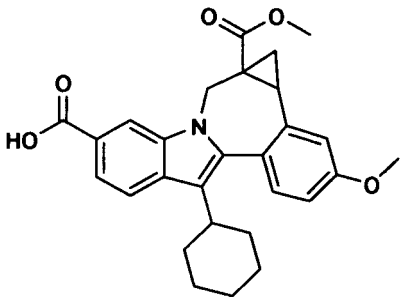
Los intermedios 45-49 que se describen a continuación se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: Condiciones de análisis: Columna: PHENOMENNEX-LUNA 3,0 x 50 mm S10; Fase móvil: (A) 10:90 metanol-agua; (B) 90:10 metanol-agua; Tampón: TFA al 0,1%; Intervalo de gradiente: B al 0-100%; Tiempo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

Intermedio 45



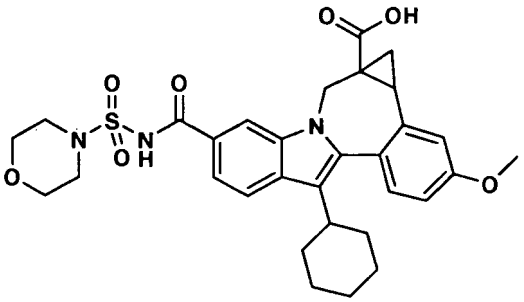
Ácido (+/-)- 8- ciclohexil- 1,1a, 2,12b- tetrahidro-11-metoxi- 1a-(metoxicarbonil) -cicloprop [d] indolo [2,1- a] [2] benzazepin- 5- carboxílico, terc- butil éster. CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 46



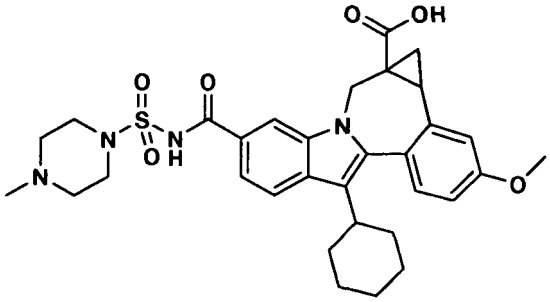
Ácido (+/-)- 8- ciclohexil- 1,1a, 2,12b- tetrahidro-11-metoxi- 1a-(metoxicarbonil) -cicloprop [d] indolo [2,1- a] [2]benzazepin- 5- carboxílico. Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 47



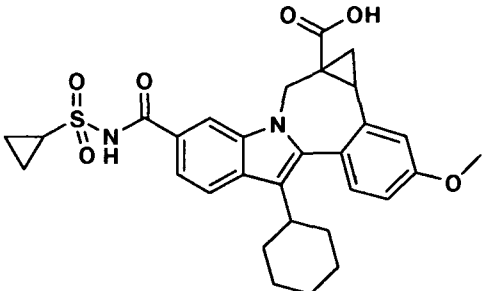
Ácidos (+/-)- 8- ciclohexil- 5-(morfolinosulfonilcarbamoil)- 1,1a, 2,12b- tetrahidro-11- metoxi cicloprop [d] indolo [2,1-a][2] benzazepin- 1a-carboxílicos. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,968 min; m/e 460 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

Intermedio 48



Ácido (+/-)- 8- ciclohexil- 5-(4- metilpiperazin-1-ilsulfonilcarbamoil)-1,1a, 2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop [d] indolo [2,1- a] [2] benzazepin- 1a-carboxílico. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de mono sal de TFA, en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,687 min; m/e 607 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, CDl_3). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

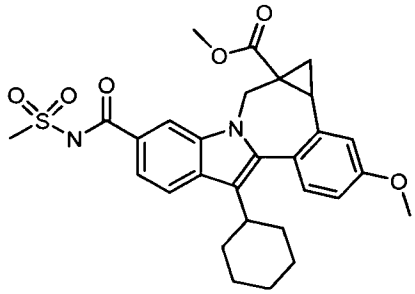
Intermedio 49



Ácido (+/-)- 8- ciclohexil- 5-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)- 1,1a, 2,12b- tetrahidro- 11- metoxi- cicloprop [d] indolo [2,1-a] [2] benzazepin- 1a- carboxílico. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles.

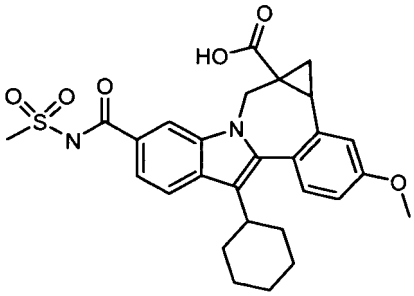
Los intermedios 50-60 se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: % B de inicio: 0; % B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de parada: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H_2O al 90%/Ácido Trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H_2O al 10%/MeOH al 90%/Ácido Trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.,

Intermedio 50



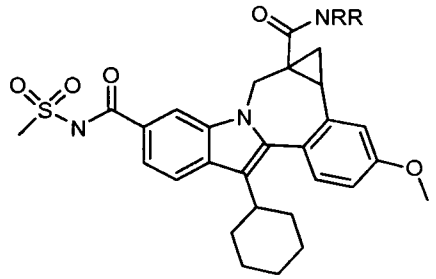
Una mezcla del ácido (1,3 g, 2,83 mmol) y CDI (0,64 g, 3,97 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 50 ºC durante 0,5 h, se enfrió y se añadieron metilsulfonamida (0,4 g, 4,2 mmol) y DBU (0,264 ml, 1,77 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h y se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N frío (2 x) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), el disolvente se eliminó y se purificó por (Biotage 40 M) ultrarrápida para proporcionar el compuesto 1-2 (1,28 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Tiempo de retención de CL-EM: 3,51; EM m/z 537 (M+H). Se observó que el Compuesto 1-2 existía en forma de rotámeros interconvertibles. El isómero principal: p RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,11 -2,17 (m, 12 H), 2,84-2,98 (m, 2 H), 3,43 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,52 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,31, 1,51 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,81 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

Intermedio 51



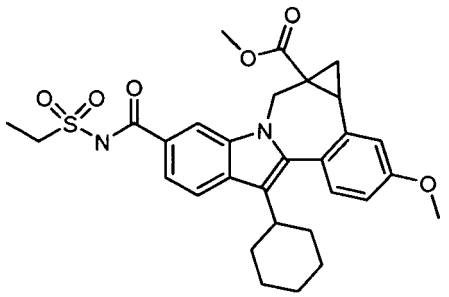
A una solución del éster (1,28 g, 2,4 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (1 N, 12 ml, 12 mmol). Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N frío y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el ácido en forma de un sólido de color beige (1,20 g, 96%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,46; EM m/z 523 (M+H). Se observó que el ácido existía en forma de rotámeros interconvertibles (~1/1) RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D).

Intermedio 52



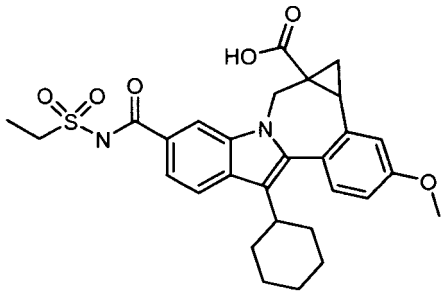
Procedimiento general típico para acoplamiento de amina: A una mezcla del ácido (0,060 g, 0,11 mmol) y una amina secundaria / terciaria que contenía sal de bisácido clorhídrico de diamina (0,034 g, 0,17 mmol) en DMC (1,5 ml) se le añadieron Et_3N (0,096 ml, 0,69 mmol) y HBTU (0,065 g, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se diluyó con MeOH, el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar una sal de TFA de una amida 1 (0,0378 g , 82%) en forma de sal de TFA que se caracterizó por CL-EM y ^{1}H RMN.

Intermedio 53



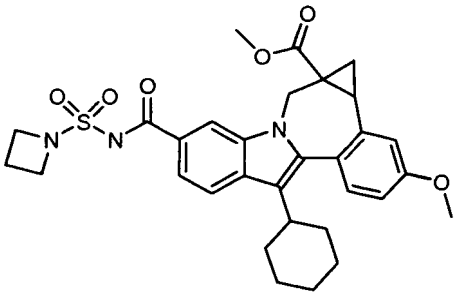
El producto se preparó a partir del ácido (0,47 g, 44%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,54; EM m/z 551 (M+H).

Intermedio 54



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

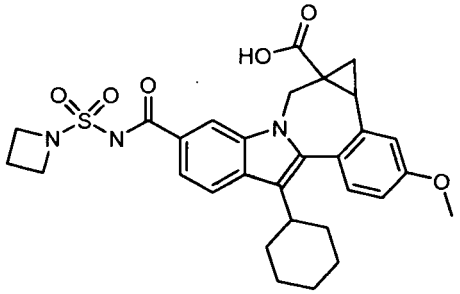
Intermedio 55



El producto se preparó a partir del ácido (0,96 g, 59%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,58; EM m/z 578 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (3/4). El isómero principal: RMN ^{1}H (400

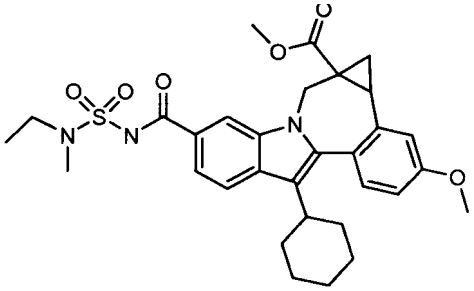
MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,16- 1,59 (m, 4 H), 1,72 (dd, J = 9,44,4,15 Hz, 3 H), 1,88-2,12 (m, 4 H), 2,24-2,36 (m, 2 H), 2,752,97 (m, 2 H), 3,44 (d, J = 14,86 Hz, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,09 (d, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 4 H), 5,41 (d, J = 14,86 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,31, 1,51 Hz, 1 H), 7,84-7,88 (m, 1 H), 8,24 (d, J = 1,51 Hz, 1 H).

Intermedio 56



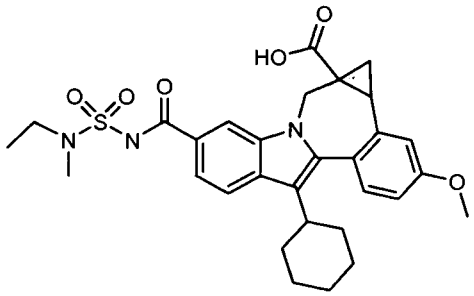
El producto se preparó (0,93 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,51; EM m/z 564 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (~3/4). El isómero principal: RMN ^{1}H (400 MHz) ppm 0,34 - 0,42 (m, 1 H), 1,15-2,10 (m, 11 H), 2,22 - 2,38 (m, 2 H), 2,65 - 2,78 (m,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

Intermedio 57



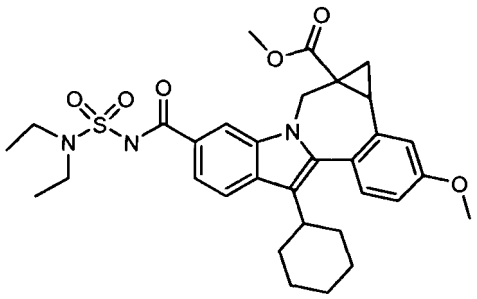
El producto se preparó a partir del ácido (0,109 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,60; EM m/z 580 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles (~5/4). El isómero principal: RMN ^{1}H (400 MHz) ppm 1,16 - 2,09 (m, 14 H), 2,73 - 2,93 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,31 - 3,52 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,88 (s, 3H), 4,05 - 4,10 (m, 1 H), 5,40 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,88 - 6,93 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 1 H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 8,19 (d, J = 1,51 Hz, 1H).

Intermedio 58



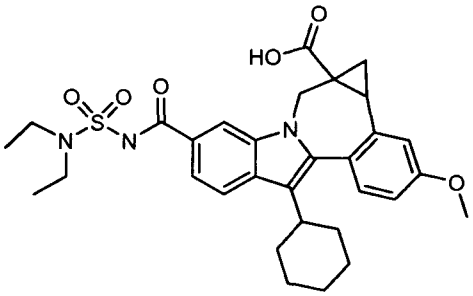
El producto se preparó (0,108 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,55; EM m/z 566 (M+H).

Intermedio 59

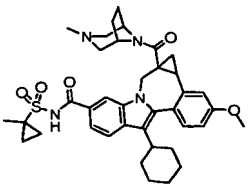


El producto se preparó a partir del ácido (0,127 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,64; EM m/z 594 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles: RMN ^{1}H (400 MHz) ppm 1,11 - 2,13 (m, 18 H), 2,64 (dd, J = 10,07, 6,80 Hz, 1 H), 2,84-2,96 (m, 1 H), 3,34-3,67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

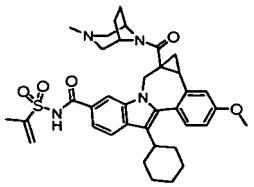
Intermedio 60



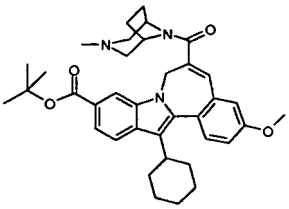
El producto se preparó (0,126 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,57; EM m/z 580 (M+H).



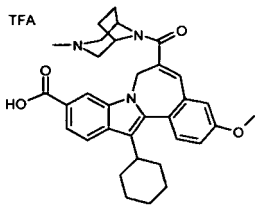
8-Ciclohexil-11-metoxi-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)- 1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il) carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió CDI (26,4 mg, 0,163 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (60 mg, 0,092 mmol) en THF (1 ml) y la reacción se agitó a 60 ºC durante 1 h y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (22 mg, 0,16 mmol) y DBU (0,03 ml, 0,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (H_2O/CH_3CN con tampón de NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (15,8 mg, 0,024 mmol, 26% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:3 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,15 (s, 0,25H), 8,03 (s, 0,75H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,22 (s, 0,75H), 7,16 (s, 0,25H), 7,07 - 6,97 (m, 1H), 5,17 (d, J = 15,0 Hz, 0,75H), 4,23 - 4,13 (m, 0,25H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 3,12 - 0,87 (m, 31,75H), 0,26 - 0,08 (m, 0,25H). CLEM: m/e = 671 $(M+H)^+$, tiempo de retención = 2,33 min (Columna = (3) Phenomenex 10u C18 4,6 x 30 mm Disolvente A = CH_3CN al 5% - H_2O al 95% - Acetato de Amonio 10 mm. Disolvente B = CH_3CN al 95% - H_2O al 5% - Acetato de Amonio 10 mM, % B inicial = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de detención = 1 min, Caudal = 4 ml/min).



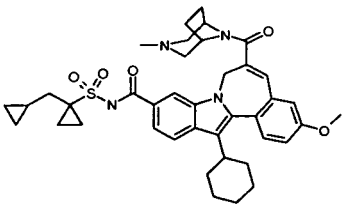
8-Ciclohexil-N-(isopropenilsulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadió CDI (26,4 mg,0,163 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (60 mg, 0,092 mmol) en THF (1 ml) y la reacción se agitó a 60 ºC durante 1 h y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron prop-1-eno-2-sulfonamida (20 mg, 0,16 mmol) y DBU (0,03 ml , 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (H_2O/CH_3CN con tampón de NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-N-(isopropenilsulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d] indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (16,0 mg, 0,024 mmol, 26% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta como una mezcla 1:3 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,20 (s, 0,25H), 8,07 (s, 0,75H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 0,75H), 7,17 - 7,13 (m, 0,25H), 7,05-6,95 (m, 1H),6,00(s, 1H),5,54 (s, 1H), 5,24 - 4,81 (m, 1H), 4,54 - 3,30 (m, 1H),3,91 (s, 0,75H) 3,90 (s, 2,25H), 3,09 - 0,98 (m, 29,75H), 0,28 - 0,18 (m, 0,25H). CLEM: m/e = 657 $(M+H)^+$, tiempo de retención = 2,05 min (Columna = (3) Phenomenex 10u C18 4,6 x 30 mm, Disolvente A = CH_3CN al 5% - H_2O al 95% - Acetato de Amonio 10 mm. Disolvente B = CH_3CN al 95% - H_2O al 5% - Acetato de Amonio 10 mM, % B inicial = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Tiempo de detención = 1 min, Caudal = 4 ml /min).



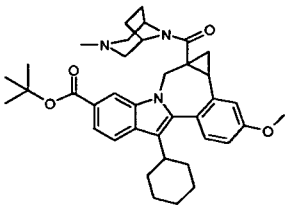
13-Ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo. Se añadió HATU (680 mg, 1,8 mmol) a una solución en agitación de ácido 10-(terc-butoxicarbonil)- 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxílico (670 mg, 1,37 mmol) y sal de di HCl de 3-metil-3,8-di- azabiciclo[3,2,1]octano (560 mg, 2,81 mmol) en DMF (6 ml) y TEA (1,2 ml, 8,2 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min (completa según CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con agua (~35 ml) (se formó un precipitado) y se agitó durante una noche. El precipitado se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío a 55 ºC para producir 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a] [2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo (775 mg, 1,30 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El material se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,14 - 3,95 (m, 24H), 1,59 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 4,21 - 5,26 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = R.R, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,72 min; m/z 596 (MH^+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/ disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



g. Se disolvió 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,504 mmol) en DCE (5 ml) y después se añadió TFA (700 μl, 9,09 mmol) (la reacción se volvió de color verde) y la reacción se agitó a ta durante 1 h (~ 70% de conversión según CLEM). Se añadió más cantidad de TFA (700 μl, 9,09 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h (completa según CLEM). La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio, se diluyó con éter dietílico y se concentró de nuevo dos veces para producir trifluoroacetato del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (362 mg, 0,55 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. Se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06- 2,13 (m, 21H), 2,68-2,86 (m, 1H), 3,36- 3,50 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,11 - 5,35 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,72 min; m/z 596 (MH^+). Tiempo de retención de CL-EM: 2,50 min; 538 m/z (MH^-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95% /acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

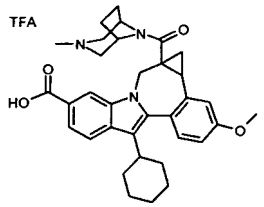


13-Ciclohexil-N-((1-(ciclopropilmetil)ciclopnopol)sulfonil)-3-metoxi-6-((3-metol-3,8-diazabiciclo [3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida. Se añadió CDI (27 mg, 0,17 mmol) a una solución en agitación de trifluoroacetato del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxílico (70 mg, 0,130 mmol)) en THF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1,5 h. La reacción se enfrió a ta y después se añadió 1-(ciclopropilmetil)ciclopropano-1-sulfonamida (29,6 mg, 0,169 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y después se añadió DBU (0,029 ml, 0,195 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h, se añadió más cantidad de DBU (0,029 ml, 0,195 mmol) y se agitó a ta durante una noche (~ 75% de conversión según CLEM). La reacción se diluyó con EtOAc (~2 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (2 x 2 ml). La fase orgánica se concentró en una corriente de nitrógeno, se disolvió en MeOH (~3 ml) y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xterra Prep MSC18 5u 30 x 100 mm, Eluyente A: acetonitrilo al 5%/agua con acetato amónico 10 mM, Eluyente B: acetonitrilo al 95%/ agua con acetato amónico 10 mM, Caudal: 42 ml/min, gradiente lineal de Eluyente B al 15% a Eluyente B al 100% durante 20 min) para producir 13-ciclohexil-N-((1-(ciclopropilmetil)ciclopropil)sulfonil)-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida (32 mg, 0,046 mmol, 35% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,02 - 0,09 (m, 2H), 0,38 - 0,47 (m, 2H), 0,61 - 0,74 (m, 1H), 1,14 - 2,95 (m, 31H), 3,89 (s, 3H), 4,20-4,42 (m, 1H), 5,11 - 5,32 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,86- 6,90 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,46 min; m/z 697 (MH^+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex- Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

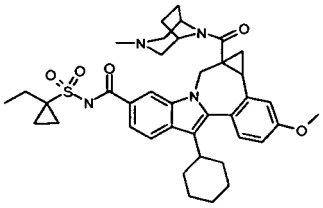


8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxilato de terc-butilo. Se añadió en tres porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (375 mg, 1,69 mmol) a una suspensión en agitación de una dispersión de NaH al 60% (68 mg, 1,7 mmol) en DMSO (1,5 ml) (apareció espumación). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se añadió una solución de

13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo (438 mg, 0,735 mmol) en DMSO (2,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h (ningún producto deseado según CLEM). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 3 h (completa según CLEM), se enfrió a ta, se inactivó con HCl ac. 0,25 M (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para producir 72009-057 en forma de un aceite de color naranja. El aceite se usó sin purificación adicional como material de partida en la preparación de trifluoroacetato del ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-la-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,11a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros. Tiempo de retención de CL-EM: 3,68 min; m/z 610 (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC- 10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

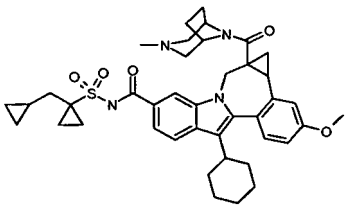


Trifluoroacetato del ácido 8-ciclohexil- 11-metoxi- 1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il) carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico. El ácido (448 mg, 0,735 mmol) se disolvió en DCE (6 ml) y después se añadió TFA (1,5 ml, 19 mmol) (la reacción se volvió de color rojo oscuro) y la reacción se agitó a ta durante 2 h (completa según CLEM). La reacción se concentró en un evaporador rotatorio, se diluyó dos veces con éter dietílico y se concentró de nuevo para dar un aceite de color naranja. El residuo se suspendió con éter dietílico y los sólidos (360 mg de sólido de color amarillo) se recogieron por filtración y se enjuagaron con hexanos. Los sólidos de la adición (52 mg de un sólido de color amarillo) se recogieron del filtrado se enjuagaron con hexanos. Se observó que los sólidos combinados eran trifluoroacetato del ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (412 mg, 0,62 mmol, 84%). El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:5 de rotámeros o atropisómeros. Para el isómero principal: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81-1,01 (m, 2H), 1,13-2,65 (m, 18H), 2,62 (s, 3H) 2,69- 3,70 (m, 2H), 3,60 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,36 - 5,30 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,24 min; 554 m/z (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

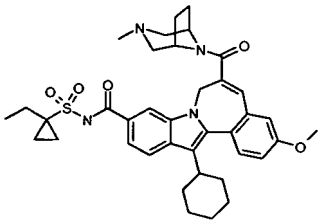


8-Ciclohexil-N-((1-etilciclopropil)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-ccarboxamida. Se añadió CDI (21 mg, 0,13 mmol) a una solución en agitación de trifluoroacetato del ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo [2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (56 mg, 0,10 mmol) en THF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1,5 h. La reacción se enfrió a ta y se añadieron 1-etilciclopropano-1-sulfonamida (20 mg, 0,13 mmol) y después DBU (0,025 ml, 0,15 mmol en forma una solución al 20% en THF). La reacción se agitó a ta durante 1 h, se añadió más cantidad de DBU (~0,025 ml) y la agitación se continuó durante 2 h. La reacción se calentó a 60 ºC durante 1 h y después se agitó durante una noche a ta (~25% de conversión). Se añadieron todavía más cantidades de DBU

(0,025 ml) y 1-etilciclopropano-1-sulfonamida (20 mg, 0,13 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 3 días. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (2 ml) y se lavó con HCl 1 M (2 ml). La fase orgánica se concentró a sequedad con una corriente de nitrógeno, se disolvió en MeOH (1,5 l), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM), produciendo 8-ciclohexil-N-((1-etilciclopropil)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (5,3 mg, 7,7 mmol, 8% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0,27-0,12 (m, 0,33H), 0,27 - 0,32 (m, 0,33H), 0,94 - 2,84 (m, 32,33H), 2,91 - 3,00 (m, 1H), 3,29 - 3,50 (m, 1H),3,59 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2H), 3,90 (s, 1H),4,14(d, J = 14,7 Hz, 0,33H), 4,35 - 4,51 (m, 0,67H), 4,76 (d, J = 14,7 Hz, 0,33H), 5,18 (d, J = 14,7 Hz, 0,67H), 6,92 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 0,33H), 6,96 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 0,67H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 0,33H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 0,67H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 0,67H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 0,33H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 0,33H), 7,54 - 7,61 (m, 0,67H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 0,67H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 0,33H), 7,98 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,23 min; 685 m/z (MH^+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

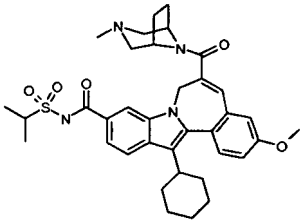


8-Ciclohexil-N-((1-(ciclopropilmetil) ciclopropil) sulfonil)-11-metoxi- 1a-((3- metil- 3,8- diazabiciclo [3,2,1]oct-8-il)carbomil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxamida. Se añadió CDI (24 mg, 0,15 mmol) a una solución en agitación de trifluoroacetato del ácido 8-ciclohexil-1-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (64 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml), la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1,5 h. La reacción se enfrió a ta, se añadieron 1-(ciclopropilmetil)ciclopropano-1-sulfonamida (33 mg, 0,19 mmol) y después DBU (0,09 ml, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche (~ 50% de conversión según CLEM). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (ac.), se concentró, se disolvió en MeOH (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-N-((1-(ciclopropilmetil)ciclopropil)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabi-ciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,11a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (14,2 mg, 0,020 mmol, 17% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta como una mezcla 1:3 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0,33 - - 0,14 (m, 0,25H), 0,01-0,11 (m, 2H), 0,20 - 0,29 (m, 0,25H), 0,38 - 0,47 (m, 2H), 0,61 - 3,44 (m, 32,5H), 3,56 (d, J = 14,6 Hz, 0,75H), 3,87 (s, 2,25H), 3,88 (s, 0,75H), 4,10 (d, J = 14,3 Hz, 0,25H), 4,24 - 4,54 (m, 1H), 4,73 (d, J = 14,3 Hz, 0,25H), 5,16 (d, J = 14,6 Hz, 0,75H), 6,87 - 6,97 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 0,25H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 0,75H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 0,75H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 0,25H), 7,48 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 0,25H), 7,59 (d a, J = 8,4 Hz, 0,75H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 0,75H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 0,25H), 7,95 (s, 0,75H), 7,97 (s, 0,25H). Tiempo de retención de CL-EM: 3,04 min; m/z 309 (MH^-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al %/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

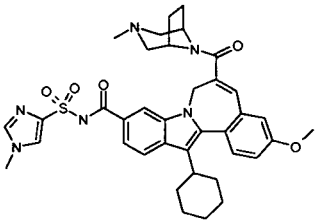


13-Ciclohexil-N-((1-etilciclopropil)sulfonil)-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)car-

bonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida. Se añadió CDI (80 mg, 0,49 mmol) a una solución de 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo TFA (200 mg, 0,30 mmol) en THF (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/3 (~0,55 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 1-etilciclopropano-1-sulfonamida (40 mg, 0,27 mmol) en DBU (0,20 ml, 1,3 mmol) y THF (0,20 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche (~75% de conversión según CLEM), se concentró hasta un aceite, se detuvo con HCl 1 N (~1 ml) (formado prec.) y se extrajo con EtOAc (2 x 1 ml) y DCM (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad, se disolvieron en MeOH (1,5 ml) y se purificaron por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 13-ciclohexil-N-((1-etilciclopropil)sulfonil)-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida (30,9 mg, 0,046 mmol, 45% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,97 - 2,35 (m, 29H), 2,56-2,73 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,38-3,58 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,29 - 4,64 (m, 2H), 5,14-5,31 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,16 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,91 min; m/z 669 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

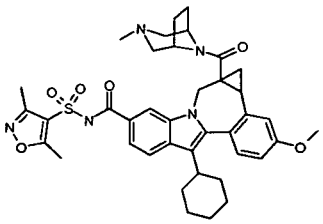


13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida. Se añadió CDI (80 mg, 0,49 mmol) a una solución de 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo TFA (200 mg, 0,30 mmol) en THF (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/3 (~0,55 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de propano-2-sulfonamida (40 mg, 0,33 mmol) en DBU (0,20 ml, 1,3 mmol) y THF (0,20 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche (completa según CLEM), se concentró hasta un aceite, se detuvo con HCl 1 N (~1 ml) (formado prec.) y se extrajo con EtOAc (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad, se disolvieron en MeOH (1,5 ml) y se purificaron por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida (28,5 mg, 0,044 mmol, 43% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,13 - 2,77 (m, 28H), 2,80 - 2,93 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 - 4,02 (m, 1H), 4,27-4,65 (m, 2H), 5,11 - 5,31 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,55 min; m/z 643 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex- Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

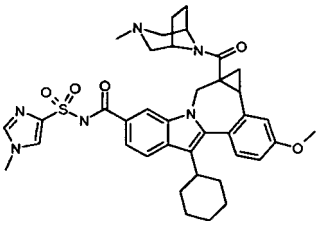


13-Ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida. Se disolvió 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxilato de terc-butilo TFA (200 mg, 0,30

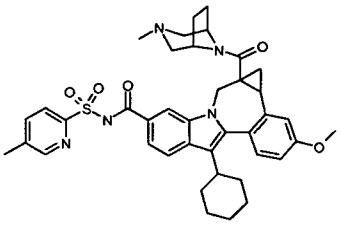
mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (80 mg, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/3 (~ 0,55 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (60,0 mg, 0,37 mmol) en DBU (0,20 ml, 1,3 mmol) y THF (0,20 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche (~75% de conv. según CLEM), se concentró hasta un aceite, se detuvo con HCl 1 N (~1 ml) (formado prec.) y se extrajo con EtOAc (2 x 1 ml) y DCM (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron, se disolvieron en MeOH (1,5 ml) y se purificaron por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 13-ciclohexil-3-metoxi-6-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-10-carboxamida (15,6 mg, 0,023 mmol, 22% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,08 - 2,77 (m, 22H), 2,78 - 2,92 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,93 (s, 3 H), 4,26 - 4,65 (m, 2H), 5,08 - 5,3 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,15 min; m/z 681 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



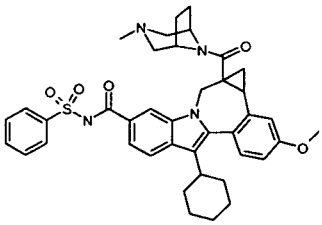
8-Ciclohexil-N-((3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (400 mg, 0,61 mmol) en THF (4 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (160 mg, 0,98 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/8 (~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (30 mg, 0,17 mmol) en DBU (100 μl, 0,66 mmol) y THF (0,100 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 d. (completa según CLEM) se detuvo con HCl 1 M (ac.) (0,75 ml) (ligera exotermia), se diluyó con MeOH y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó en una inyección usando HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-N-((3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbon-il)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (33,7 mg, 0,047 mmol, 63% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,10 - 0,17 (m, 0,2H), 0,71 - 0,92 (m, 0,8H), 1,00 - 2,14 (m, 17H), 2,25 - 2,39 (m, 2H), 2,45 (s, 2,4H), 2,46 (s, 0,6H), 2,78 (s, 3H), 2,85 - 3,47 (m, 6H), 3,54 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 2,4H), 3,88 (s, 0,6H), 4,04 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 4,29 - 4,56 (m, 0,8H), 4,69 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 5,08 - 5,24 (m, 0,8H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,2H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,8H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 0,8H), 7,21 - 7,26 (m, 0,2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 0,8H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 0,2H), 7,50 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 0,2H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 0,8H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 7,89 (s a, 0,8H), 7,93 (s a, 0,2H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,22 min; m/z710 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex- Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



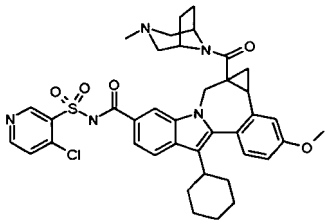
8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((1-metil-1H-imida-zol-4-il) sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((-3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2, 1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (400 mg, 0,61 mmol) en THF (4 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (160 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/8 (~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (30 mg, 0,19 mmol) en DBU (100 μl, 0,66 mmol) y THF (0,100 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 d. (~60% de conv. según CLEM) se detuvo con HCl 1 M (ac.) (0,75 ml) (ligera exotermia), se diluyó con MeOH y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml), se filtró y se purificó en una inyección usando HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-1-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (21,8 mg, 0,031 mmol, 42% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0,39 - -0,56 (m, 0,33H), 0,12 - 0,21 (m, 0,33H), 0,74 - 3,68 (m, 25,33H), 3,65 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,86 (s, 1 H), 4,02 (d, J = 14,6 Hz, 0,33H), 4,18 - 4,59 (m, 0,67H), 4,72 (d, J = 14,6 Hz, 0,33H), 5,11 (d, J = 14,6 Hz, 0,67H), 5,96 - 6,21 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,33H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,67H), 6,95 (d, J = 2,6 Hz, 0,33H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 0,67H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 0,33H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 0,67H), 7,68 - 7,78 (m, 2H), 7,96 (s a, 0,67H), 7,99 (s a, 0,33H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,09 min; m/z 695 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((5-metil-2-piridinil)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (400 mg, 0,61 mmol) en THF (4 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (160 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/8 (~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 5-metilpiridin-2-sulfonamida (30 mg, 0,17 mmol) en DBU (100 μl, 0,66 mmol) y THF (0,100 ml). La reacción se agitó durante 3 h (completa según CLEM), se detuvo con HCl 1 M (ac.) (0,75 ml) (se advirtió una ligera exotermia) y se concentró en una corriente de nitrógeno durante 2 d. El residuo se disolvió en MeOH (~1 ml) y se purificó en una inyección por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((5-metil-2-piridinil)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (35,9 mg, 0,051 mmol, 68% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,19-0,27 (m, 0,33H), 0,95-3,11 (m, 24,67H), 2,45 (s, 3H), 3,59 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 4,02 (d, J = 14,6 Hz, 0,33H), 4,15 (d, J = 14,6 Hz, 0,33H), 4,64 - 4,26 (m, 1,67H), 5,12 (d, J = 14,6 Hz, 0,67H), 6,95 - 7,03 (m, 1H) 7,15 (d, J = 2,6 Hz, 0,33H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 0,67H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 0,67H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 0,33H), 7,66 - 7,84 (m, 3H). 8,03 - 8,10 (m, 1,67H), 8,22 (s, 0,33H), 8,44 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,19 min; m/z 706 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

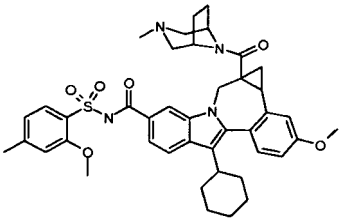


8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(fenilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (400 mg, 0,61 mmol) en THF (4 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (160 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/8 (~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de bencenosulfonamida (30 mg, 0,19 mmol) en DBU (100 μl, 0,66 mmol) y THF (0,100 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 d. (completa según CLEM), se detuvo con HCl 1 M (ac.) (0,75 ml) (ligera exotermia), se diluyó con MeOH y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y se purificó en una inyección usando HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N (fenilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (27,6 mg, 0,040 mmol, 53% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presenta como una mezcla 1:3 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,14 - 0,22 (m, 0,25H), 0,93 - 2,97 (m, 24,75H), 3,39 - 3,38 (m, 1,25H), 3,55 (d, J = 15,0 Hz, 0,75H), 3,87 (s, 3H), 3,99-4,11 (m, 0,25H), 4,20-4,11 (m, 1H), 5,13 (d, J = 15,0 Hz, 0,75H), 6,87- 6,98 (m, 1,25H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 0,75H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,44 - 7,63 (m, 4H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s,1H), 8,11 - 8,19 (m, 2H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,32 min; m/z 691 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

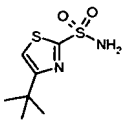


N-((4-Cloro-3-piridinil)sulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiclyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (400 mg, 0,61 mmol) en THF (4 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (160 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/8 (~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 4-cloropiridin-3-sulfonamida (40 mg, 0,21 mmol) en DBU (100 μl, 0,66 mmol) y THF (0,100 ml). La reacción se agitó durante 3 h (completa según CLEM) se detuvo con HCl 1 M (ac.) (0,75 ml) (se advirtió una ligera exotermia) y se concentró en una corriente de nitrógeno durante 2 d. El residuo se disolvió en MeOH (~1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OAc 10 mM) para producir N-((4-cloro-3-piridinil) sulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (28,6 mg, 0,039 mmol, 52% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo brillante . El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de atropisómeros o rotámeros. RMN ^1H parcial (300 MHz, CD_3OD) δ 3,86 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s,1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,18 min; m/z 726 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se

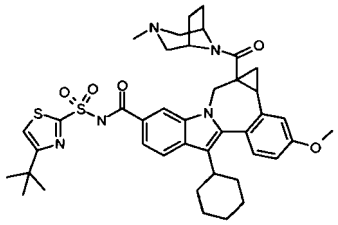
determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



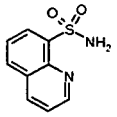
8-Ciclohexil-11-metoxi-N-((2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabicoclo[3,2,1]oct-8-ol)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]ben zazepin-5-carboxílico, TFA (100 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (40 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/2 (~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 2-metoxi-4-metilbencenosulfonamida (35 mg, 0,17 mmol) en DBU (100 μl, 0,66 mmol) y THF (0,100 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 d. (completa según CLEM), se detuvo con HCl 1 M (ac.) (0,75 ml) (ligera exotermia), se diluyó con MeOH y se concentró. El residuo se diluyó con MeOH (1,3 ml) y DMF (0,2 ml) y se purificó en una inyección usando HPLC preparativa (H_2O/CH_3CN, NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-N-((2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil)-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (14,6 mg, 0,020 mmol, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,14 - 0,20 (m, 0,2H), 0,89-3,12 (m, 22,8H), 3,88 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,64 (d, J = 15,0 Hz, 0,8H), 3,87 - 3,94 (m, 6H), 4,17 (d, J = 15,4 Hz, 0,2H), 4,25 - 4,35 (m, 0,8H), 4,51 - 4,56 (m, 0,2H), 4,87 - 4,97 (m, 0,2H), 5,13 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 6,93 - 7,06 (m, 3H), 7,14 - 7,18 (m, 0,2H), 7,19 - 7,23 (m, 0,8H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 1H), 7,83 - 7,99 (m, 2,8H), 8,10 (s, 0,2H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,90 min; m/z 735 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



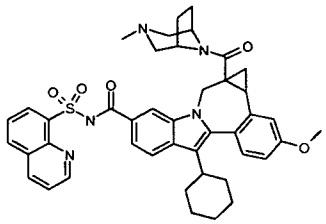
4-terc-Butiltiazol-2-sulfonamida. Se añadió gota a gota hipoclorito sódico (15 ml, 28 mmol) (calidad de Reactivo) (enfriado internamente con hielo (~15 g)) a una solución en agitación vigorosa de 4-terc-butiltiazol-2-tiol (800 mg, 4,62 mmol) en DCM (25 ml) y HCl ac. 1 M (25 ml, 25 mmol) enfriada en un baño de hielo. La reacción se agitó a 5 ºC durante 10 min. y las fases se separaron. La fase orgánica se enfrió en un matraz con un baño de hielo seco y acetona y se burbujeó amoniaco en la solución durante 5 minutos. El baño frío se retiró y se dejó que la reacción alcanzara ta. La reacción bruta se concentró, se disolvió en MeOH y se filtró para retirar los sólidos. La solución se concentró para producir 4-terc-butiltiazol-2-sulfonamida en forma de un sólido ceroso que se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de CL-EM: 1,85 min; m/z 219 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



N-((4-terc-Butil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il) carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvió ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (100 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CDI (40 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/2 (~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de 4-terc-butiltiazol-2-sulfonamida (35 mg, 0,16 mmol) en DBU (100 μl, 0,66 mmol) y THF (0,100 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 d. (completa según CLEM), se detuvo con HCl 1 M (ac.) (0,75 ml) (ligera exotermia), se diluyó con MeOH y se concentró. El residuo se diluyó con MeOH (1,3 ml) y DMF (0,2 ml), y se purificó en una inyección usando HPLC preparativa (H_2O/CH_3CN, NH_4OAc 10 mM) para producir N-((4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a, 2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (9,0 mg, 0,012 mmol, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de CL-EM: 2,59 min; m/z 754 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

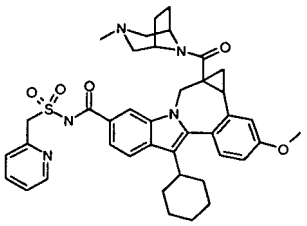


Quinolin-8-sulfonamida. Se suspendió cloruro de quinolin-8-sulfonilo (1,0 g, 4,39 mmol) en DCM (20 ml) y se enfrió a -60 ºC. Después, se burbujeó amoniaco (~5 g, 294 mmol) en la reacción durante 5 min (volumen aumentado a ~5 ml). La reacción se agitó y se dejó llegar a ta durante una noche. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se diluyó con hexanos (~50 ml). La solución se agitó durante 20 min y los sólidos se recogieron por filtración para producir quinolin-8-sulfonamida (432 mg, 2,07 mmol, 47% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,25 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,56 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 9,08 (dd, J = 4,3, 0,9 Hz, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 1,27 min; m/z 209 (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC- 10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue 5% H_2O/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

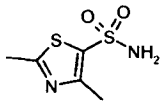


8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(8-quinolinilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se disolvieron ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a] [2]benzazepin-5-carboxílico, TFA (104 mg, 0,16 mmol) y CDI (40 mg, 0,25 mmol) en THF (1,0 ml), se agitaron en una atmósfera de nitrógeno y después se calentaron a 60 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y después 1/2

(~0,50 ml) de la solución de reacción se añadió a una solución en agitación de quinolin-8-sulfonamida (40 mg, 0,19 mmol) en DBU (0,10 ml) y THF (0,10 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 d., se detuvo con HCl ac. 1 M (0,7 ml), se diluyó con MeOH y DMSO (0,2 ml), y se concentró. El aceite en bruto se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (H_2O/CH_3CN, NH_4OAc 10 mM) en una sola inyección para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(8-quinolinilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo [2,1- a] [2] benzazepin- 5- carboxamida (11,2 mg, 0,015 mmol, 20% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:2 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,19 - 0,27 (m, 0,33H), 0,67 - 3,61 (m, 26,67H), 3,88 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 4,00-4,32 (m, 1H), 4,62-4,72 (m, 0,33H), 5,02 - 5,16 (m, 0,67H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 0,33H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 0,67H), 7,00 (s a, 0,33H), 7,10 (s a, 0,67H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,39-7,55 (m, 2H), 7,66- 7,83 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01 - 8,11 (m, 1H), 8,15- 8,27 (m, 1H), 8,71 -8,77 (m, 1H), 8,93 - 9,09 (m, 1H). Tiempo de retención de CL-EM: 2,57 min; m/z 742 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C 18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

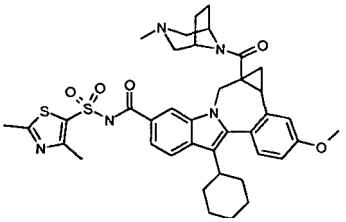


8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((2-piridinilmetil)sulfonil)-11a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se suspendieron trifruoroacetato del ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa [d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (40 mg, 0,060 mmol), piridin-2-ilmetanosulfonamida (25 mg, 0,15 mmol) y DMAF (7 mg, 0,060 mmol) en DCM (0,5 ml) y después se añadió EDC (20 mg, 0,10 mmol). El vial se enjuagó con nitrógeno, se cerró herméticamente y la reacción se agitó a ta durante una noche (completa según CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O p/NH_4OAc 10 mM) en una sola inyección para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((2-piridinilmetil)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (15,8 mg, 0,022 mmol, 37% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla ~1:1 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,19 - 0,26 (m, 0,5H), 0,34 - 3,66 (m, 26,5H), 3,88 (s, 3H), 3,98 - 4,58 (m, 1,5H), 4,7: (d, J = 14,3 Hz, 0,5H), 4,87-4,99 (m, 1,5H), 5,09 (d, J = 14,6 Hz, 0,5H), 6,86-7,01 (m, 1,5H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,1(- 7,30 (m, 1,5H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,59- 7,75 (m, 2H), 7,78-8,13 (m, 2H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H). Tiempo de retención CL-EM: 2,19 min; m/z 706 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C 184,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95% /acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

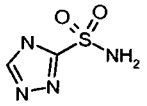


2,4-Dimetiltiazol-5-sulfonamida. Se añadió gota a gota amoniaco líquido mediante un condensador de CO_2/acetona a una solución de cloruro de 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonilo (260 mg, 1,228 mmol) en THF (3 ml) a -78 ºC hasta que el volumen se había doblado aproximadamente (~10 min). La reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se dejó calentar lentamente a ta. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2. La suspensión se filtró para retirar los sólidos y la solución se concentró para producir 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (230 mg, 1,2 mmol, 97% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de CL-EM, 0,43 min; m/z 191 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al

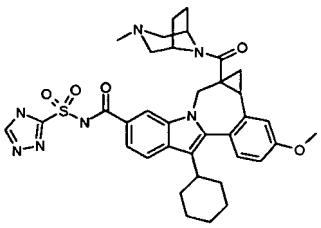
100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95% /acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



8-ciclohexil-N-((2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se suspendieron ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (40 mg, 0,072 mmol), 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (26 mg, 0,14 mmol) y DMAP (10 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y después se trataron con EDC (20 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró con una corriente de nitrógeno, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep. (CH_3CN/H_2O, p/NH_4OAc 10 mM, 15-100% durante 20 min) para producir 8-ciclohexil-N-((2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (25,4 mg, 0,035 mmol, 48% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de CL-EM 3,14 min; m/z 728 (MH^+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

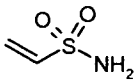


1H-1,2,4-Triazol-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota amoniaco líquido mediante un condensador de CO_2/acetona a una solución de cloruro de 1H-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (500 mg, 2,98 mmol) en THF (5 ml) a -78 ºC hasta que el volumen se había doblado aproximadamente (~15 min). La reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se dejó calentar lentamente a ta. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con DCM. La suspensión se filtró para retirar los sólidos y la solución se concentró para producir 1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (240 mg, 1,620 mmol), 54,3% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,60 (s a, 1H). Tiempo de retención de CL-EM 0,19 min; m/z 147 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

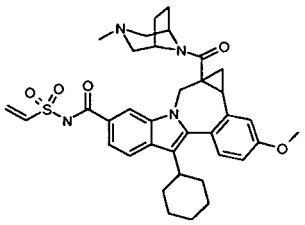


8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se suspendieron ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxílico (39 mg, 0,070 mmol), 1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (25 mg, 0,17 mmol) y DMAP (10 mg,

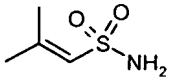
0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y después se trataron con EDC (20 mg, 0,104 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró con una corriente de nitrógeno, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC Prep (CH_3CN/H_2O, p/NH_4OAc10 mM, 15-100% durante 20 min) para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(1H-12,4-triazol-3-ilsulfonil)-11a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1- a][2]benzazepin-5-carboxamida (5,4 mg, 6,3 μmol, 9% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de CL-EM 2,88 min; m/z 684 (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector UV-Vis de SPD-10AV detectora una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90% / ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



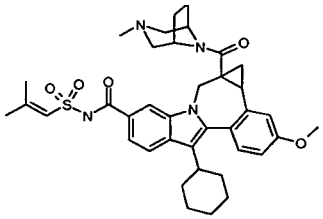
Etenosulfonamida. Una solución de TEA (7,67 ml, 55,0 mmol) en Et_2O (50 ml) se añadió a una solución de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (5,22 ml, 50 mmol) en Et_2O (100 ml) a -24 ºC (CCl_4-baño de hielo seco) y la mezcla se agitó y se dejó calentar a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar un precipitado de color blanco y el filtrado se concentró (~20 ml de volumen). Se burbujeó NH_3 en la solución de cloruro de etenosulfonilo (1,266 g, 10,00 mmol) en Et_2O (20 ml) durante 10 min y el precipitado blanco se retiró por filtración. El filtrado se concentró para producir etenosulfonamida (180 mg, 1,680 mmol, 16,80% de rendimiento) en forma de un gel incoloro que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 6,80 (dd, J = 16,5, 9,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 9,9 Hz, 1H). Tiempo de retención de CL-EM 0,17 min; m/z 108 (MH^+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV, a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de retención de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



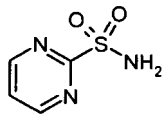
8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(vinilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadieron etenosulfonamida (14,5 mg, 0,135 mmol) y DBU (0,03 ml, 0,2 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo [2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (50 mg, 0,090 mmol) y CDI (22 mg, 0,14 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 1 h y después a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep. (H_2O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%) para producir el producto 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(vinilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (35,2 mg, 0,055 mmol, 61% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (s, 0,2H), 8,00 (s, 0,8H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 0,2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,25 - 7,00 (m 3H), 6,49 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 4,96 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 0,8H),4,21 (d, J = 15,0 Hz, 0,2H), 4,01 - 3,86 (m, 3H), 3,73-1,15 (m, 25,8H), 0,24 - 0,16 (m, 0,2H). Tiempo de retención de CL-EM 1,72 min; m/z 641 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



2-Metilprop-1-eno-1-sulfonamida. Se añadió t-butillitio (13 ml, 22,00 mmol) a una solución en agitación de 1-bromo-2-metilprop-1-eno (2,0 ml, 20 mmol) en Et_2O (100 ml) a -70 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -70 ºC en una atmósfera de N_2 durante 1 h y después se añadió gota a gota a una solución en agitación de dicloruro de azufre (3,2 ml, 40 mmol) en Et_2O (100 ml) a 0 ºC, (se formó un precipitado de color blanco). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó en una atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado (todavía turbio) se concentró. El residuo se disolvió en THF (100 ml) para formar una solución transparente de color amarillo. Se burbujeó NH_3 en esta solución en agitación de cloruro de 2-metilprop-1-eno-1-sulfonilo (3,09 g, 20 mmol) en THF (100 ml) en un matraz de 3 bocas y 250 ml, equipado con un dedo frío (-70 ºC) durante un periodo de 10 minutos (se formó un precipitado de color blanco y se observó un reflujo de NH_3). Después de 1 h, el dedo frío se retiró y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar el precipitado de color blanco, se enjuagó con EtOAc y se concentró al vacío para producir 2-metilprop-1-eno-1-sulfonamida (2,59 g, 19,2 mmol, 96% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo transparente. Tiempo de retención de CL-EM 0,41 min; m/z 136 (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

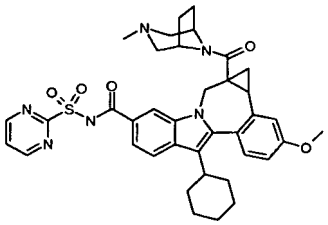


8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((2-metil-1-propen-1-il)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadieron 2-metilprop-1-eno-1-sulfonamida (18,3 mg, 0,135 mmol) y DBU (0,03 ml, 0,2 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2] benzazepin-5-carboxílico (50 mg, 0,090 mmol) y CDI (22 mg, 0,14 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep. (H_2O-MeOH con tampón de TFA al 0,1%) para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-((2-metil-1-propen-1-il)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (13,8 mg, 0,020 mmol, 22% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se aisló en forma de una mezcla de enantiómeros y se presentó en forma de una mezcla 1:4 de rotámeros o atropisómeros. RMN ^1H (300 MHz, CD_2OD) δ ppm 8,07 (s, 0,2H), 8,00 (s, 0,8H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,18 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 5,01 - 4,63 (m, 1,2H), 4,34-4,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 - 1,16 (m, 25,8H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,24 - 0,18 (m, 0,2H). Tiempo de retención de CL-EM 3,37 min; m/z 671 (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC- 10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

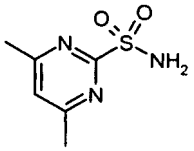


Pirimidin-2-sulfonamida. Se añadió gota a gota hipoclorito sódico (30,9 ml, 60,0 mmol) con agitación rápida a una solución de 2-mercaptopirimidina (1122 mg, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) y HCl 1 N (55,0 ml, 55,0 mmol) a 0 ºC. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 min a 0 ºC y después las fases se separaron. La fase orgánica se transfirió a un matraz de 3 bocas y 250 ml que después se enfrió en un baño de hielo y se equipó con un dedo frío (-70 ºC). Se burbujeó NH_3 a través de la mezcla de reacción durante 15 min y después se dejó que la reacción se calentara lentamente a ta y se agitó durante 16 h. El precipitado de color blanco resultante se separó por

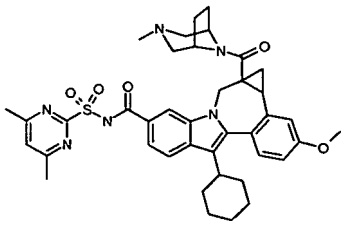
filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir pirimidin-2-sulfonamida (350 mg, 1,98 mmol, 20% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Pudo obtenerse producto adicional del precipitado. RMN ^{1}H (300 MHz, acetona-d_6) δ ppm 9,00 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,77 (s a, 2H). Tiempo de retención de CL-EM 0,17 min; m/z 160 (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV- Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(2-pirimidinilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadieron EDC (26,0 mg, 0,135 mmol) y DMAP (11 mg, 0,090 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (50 mg, 0,090 mmol) y pirimidin-2-sulfonamida (21,6 mg, 0,135 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep. (H_2O-CH_3CN con tampón de NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-N-(2-pirimidinilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (29,7 mg, 0,041 mmol, 45,0% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de CL-EM 1,71 min; m/z 693 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C 18 4,6 x 50 mm usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95% /acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



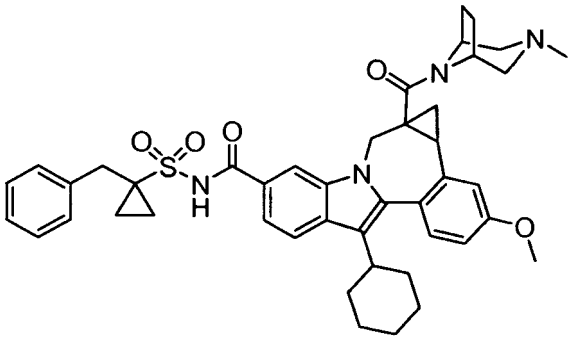
4,6-Dimetilpirimidin-2-sulfonamida. Se añadió gota a gota hipoclorito sódico (30,9 ml, 60,0 mmol) con agitación rápida a una solución de 4,6-dimetilpirimidin-2-tiol (1,40 g, 10,00 mmol) y $CaCl_2$ (14 g) en CH_2Cl_2 (60 ml) y HCl 1 N (55,0 ml, 55,0 mmol) a -23 ºC. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 min a -23 ºC y las fases se separaron. La fase orgánica se transfirió a un matraz de 3 bocas y 250 ml que después se enfrió a -23 ºC y se equipó con un dedo frío (-70 ºC). Se burbujeó NH_3 a través de la mezcla de reacción durante 15 min y después se dejó que la reacción se calentara lentamente a ta y se agitó durante 16 h. El precipitado de color blanco resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir 4,6-dimetilpirimidin-2-sulfonamida (1,003 g, 5,36 mmol, 53,6% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, acetona-d_6) δ ppm 7,43 (s, 1H), 6,63 (s a, 2H), 2,53 (s, 6H). Tiempo de retención de CL-EM 0,39 min; m/z 188 (MH+). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min, en el que el disolvente A fue MeOH al 10%/H_2O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B fue H_2O al 10%/MeOH al 90%/ ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.



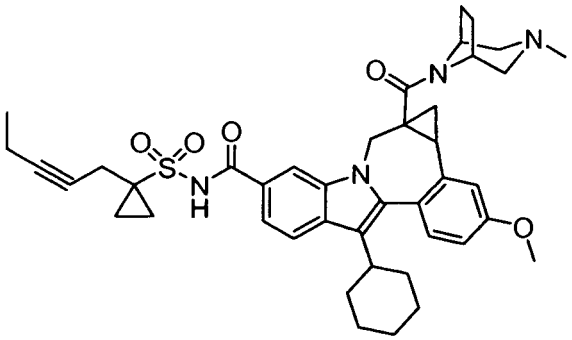
8-Ciclohexil-N-((4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Se añadieron EDC (26,0 mg, 0,135 mmol) y DMAP (11 mg, 0,090 mmol) a una solución en agitación de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico (50 mg, 0,090 mmol) y 4,6-dimetilpirimidin-2-sulfonamida (25,4 mg, 0,135 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH y purificó por HPLC prep. (H_2O-CH_3CN con tampón de NH_4OAc 10 mM) para producir 8-ciclohexil-N-((4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfonil)-11-metoxi-1a-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (24,3 mg, 0,032 mmol, 35,0% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Tiempo de retención de CL-EM 1,25 min; m/z 721 (MH-). Los datos de CL se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm, usando un detector UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elusión emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, a un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min, en el que el disolvente A fue acetonitrilo al 5%/H_2O al 95%/acetato de amonio 10 mM y el disolvente B fue H_2O al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato de amonio 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Los compuestos en los siguientes procedimientos se analizaron usando el siguiente procedimiento de CL/EM hasta que se indique: Condiciones de análisis: Columna: PHENOMENNEX-LUNA 3,0 x 50 mm S10; Fase móvil: (A) 10:90 de metanol-agua; (B) 90:10 de metanol-agua; Tampón: TFA al 0,1%; Intervalo de gradiente: B al 0-100%; Tiempo de Gradiente: 2 min; Caudal: 4 ml/min; Tiempo de análisis: 3 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: EM (IEN+).

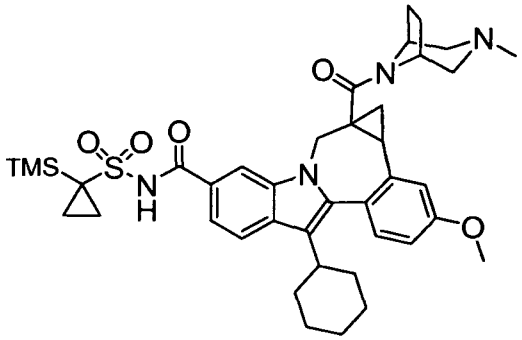
Procedimiento general para la preparación de derivados de acilsulfonamida. Una mezcla de ácido (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anh. se calentó a 50 ºC durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv de sulfonamida (R = alquilo o arilo) y DBU (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de tratamiento ácido acuoso, el producto aislado se purificó por HPLC prep. para proporcionar derivados de acilsulfonamida.



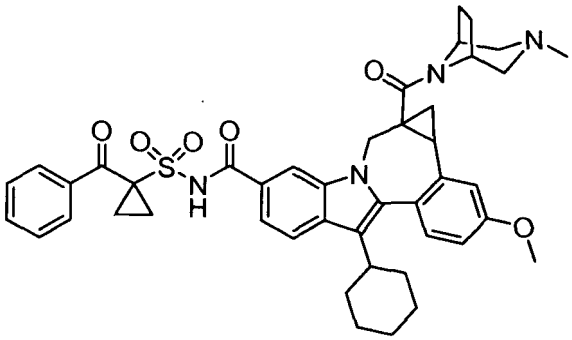
(+/-)-8-ciclohexil-N-(1-bencilciclopropano-1-sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxo-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,365 min; EM m/z (M+H) 747. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 (25 H, m), 2,74 (4 H, m), 3,36 (3 H, m), 3,64 (1H, d, J = 15,11 Hz), 3,88 (3 H, m), 4,41 (1 H, s a), 5,16 (1H, m), 6,97 (1 H, m), 7,11 (1 H, m), 7,20 (6 H, m), 7,30 (1 H, m), 7,83 (2 H, m).



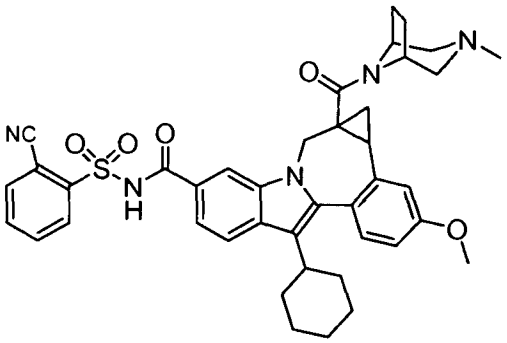
(+/-)-8-ciclohexil-N-(1-(pent-2-inil)ciclopropano-1-sulfonil)-1,1a,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,334 min; EM m/z (M+H) 723. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,62 (· H, d), 3,89 (3 H, s), 4,46 (1H; m), 5,16 (1 H, m), 6,98 (1 H, dd, J = 8,56, 2,52 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 7,30 (1 1 H d, J = 8,81 Hz), 7,55 (1 H, m), 7,88 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 8,03 (1 H, s).



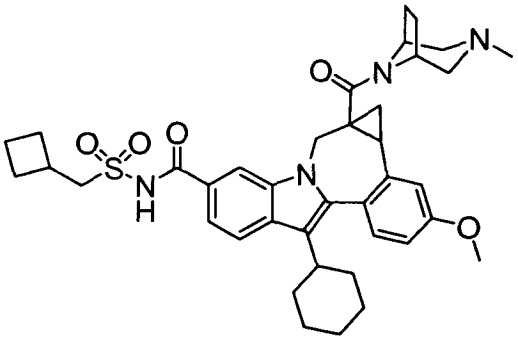
(+/-)-8-ciclohexil-N-(1-(trimetilsilil)ciclopropano-1-sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicoclo[3,2,1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,383 min; EM m/z (M+H) 729. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,15 (9 H, s), 1,09 (2 H, m), 1,41 (7 H, m), 1,80 (5 H, m), 2,01 (7 H, m), 2,49(5 H, m), 2,96 (2 H, m), 3,61 (2 H, d, J = 15,11 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,48 (2 H, m), 5,16(1 H, m), 6,98 (1 H, dd, J = 8,44, 2,64 Hz), 7,11(1 H, d, J = 2,52 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 7,49 (1 H, m), 7,90 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 7,99 (1 H, s).



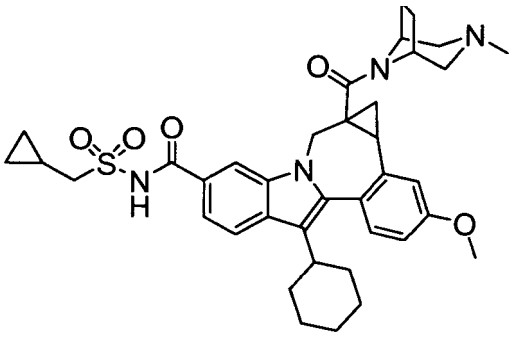
(+/-)-8-ciclohexil-N-(1-benzoilciclopropano-1-sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,256 min; EM m/z (M+H) 761.



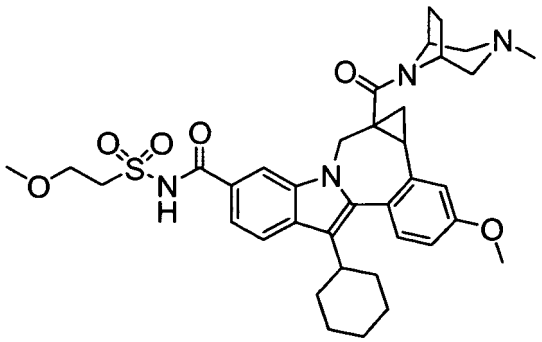
(+/-)-8-ciclohexil-N-(2-cianobencenosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,320 min; EM m/z (M+H) 733.



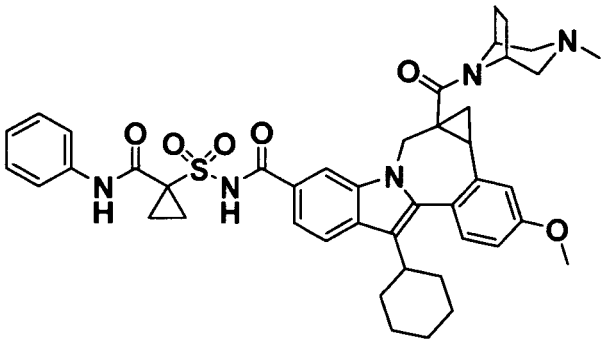
(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclobutilmetanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,263 min; EM m/z (M+H) 685. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (5 H, m), 1,99 (20 H, m), 2,80 (5 H, m), 3,64 (5 H, m), 3,90 (3 H, s), 4,40 (2 H, m), 5,23 (1 H, m), 6,97 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 7,27 (1 H, m), 7,51 (1 H, m), 7,90 (1 H, m), 8,04 (1 H, m).



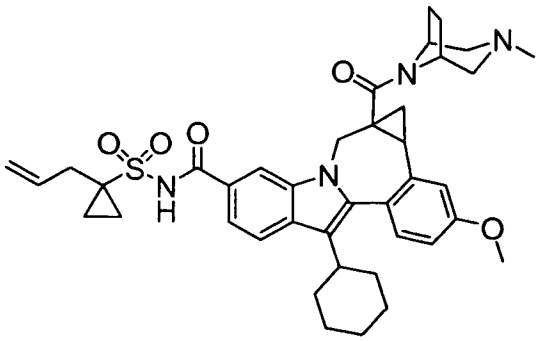
(+/-)-8-ciclohexil-N-(ciclopropilmetanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,170 min; EM m/z (M+H) .671. Se observó que el compuesto **22m** existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,39 (2 H, m), 0,67 (2 H, m), 1,32 (6 H, m), 1,65-3,22 (18 H, m), 3,56 (5 H, m), 3,89 (3 H, s), 4,34 (2 H, m), 5,20 (1 H, m), 6,98 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 7,30 (1 H, m), 7,66 (1 H, m), 7,90 (1 H, m), 8,10 (1 H, m).



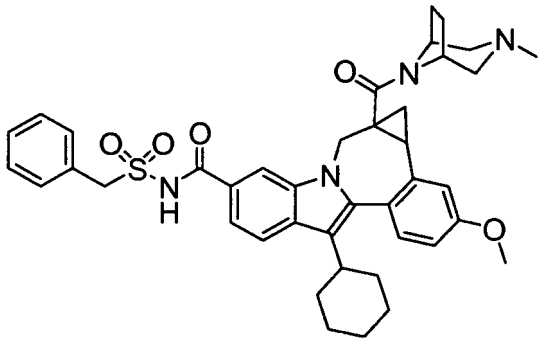
(+/-)-8-ciclohexil-N-(2-metoxietanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1] octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,070 min; EM m/z (M+H) 675. Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,58 (16 H, m), 2,56 (2 H, s a), 2,95 (3 H, s a), 3,30 (3 H, s), 3,59 (3 H, m), 3,85 (8 H, m), 4,43 (2 H, m), 5,18 (2 H, s a), 6,97 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 7,30 (1 H, m), 7,53 (1 H, m), 7,91 (1 H, m), 8,03 (1 H, s a).



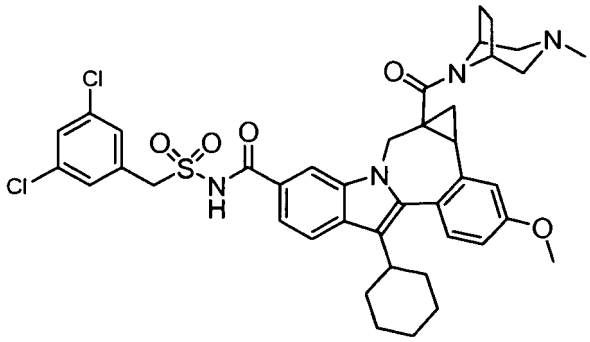
(+/-)-8-ciclohexil-N-(fenilcarbamoil)ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,303 min; EM m/z (M+H) 776.



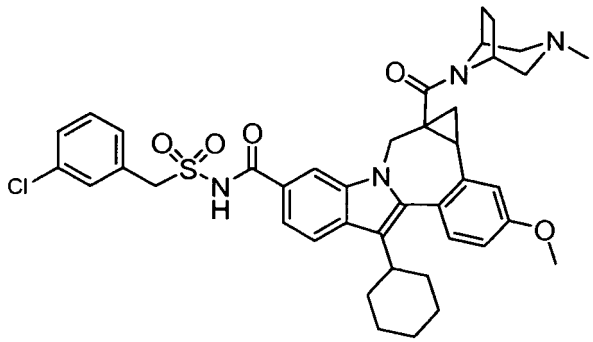
(+/-)-8-ciclohexil-N-(1-alilciclopropano-1-sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabicoclo [3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,235 min; EM m/z (M+H) 697. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (6 H, m), 1,98 (17 H, m), 2,70(6 H, m), 3,10(3 H, m), 3,63 (1 H, d, J = 15,11 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,36 (2 H, m), 5,11 (2 H, m), 5,73(1 H, m), 6,99 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 8,56 Hz), 7,53 (1 H, m), 7,89 (1 H, m), 8,01 (1 H, s).



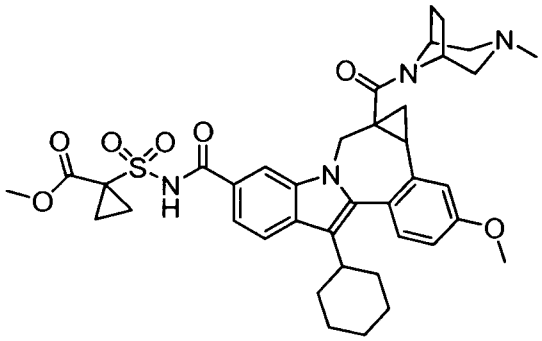
(+/-)-8-ciclohexil-N-(fenilmetanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1] octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Procedimiento de CLEM 1 (72007-001): Tiempo de Retención de CL-EM: 3,253 min; EM m/z (M+H) 707. Se observó que el producto existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,35 (6 H, m), 1,96 (8 H, m), 2,76 (12 H, m), 3,32 (1 H, s a), 3,60 (1 H, d, J = 15,11 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,21 (1 H, m), 4,79 (1 H, m), 4,88 (1 H, m), 5,10 (0 H, m), 6,97 (1 H, dd, J = 8,56, 2,52 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 7,32 (7 H, m), 7,66 (1 H, d, J = 8,06 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 8,56 Hz).



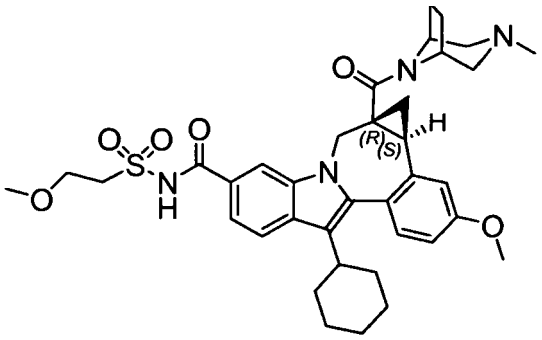
(+/-)-8-ciclohexil-N-((3,5-diclorofenil)metanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,405 min; EM m/z (M+H) 775.



(+/-)-8-ciclohexil-N-((3-clorofenil)metanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,3301 min; EM m/z (M+H) 741.



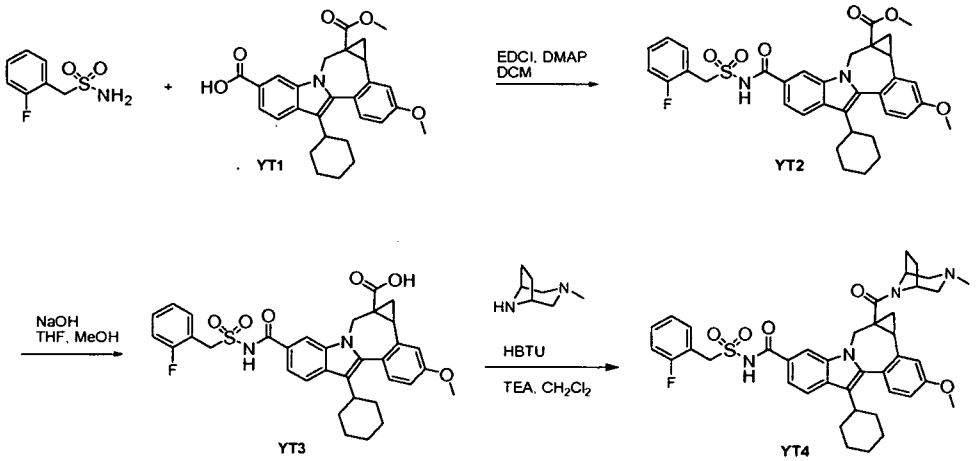
(+/-)-8-ciclohexil-N-((metoxicarbonil)(ciclopropilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de una sal de TEA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,090 min; EM m/z (M+H) 715.



8-ciclohexil-N-(2-metoxietanosulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]octano-8-carbonil)ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida. Etapa 1: A una solución de t-butiléster-etiléster (0,4 g, 0,776 mmol) en THF (8 ml) se le añadieron NaOH 1 N (3,10 ml, 3,10 mmol) y MeOH (~5 ml) (2:20 PM). La mezcla de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar éster-ácido en forma de un sólido de color blanco (0,38 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,913 min; EM m/z (M+H) 502. Etapa 2: A una mezcla de éster-ácido (0,38 g, 0,758 mmol) y 3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano (0,181 g, 0,909 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron TEA (0,5 ml, 3,59 mmol) y HBTU (0,345 g, 0,909 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se purificó mediante una columna Biotage 25 M para proporcionar éster-amida en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,398 g, 86%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,493 min; EM m/z (M+H) 610, Etapa 3: Se disolvió éster-amida (0,398 g. 0,653 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a t.a., el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar ácido-amida en forma de un sólido de color pardo (0,36 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,186; EM m/z (M+H) 554, Etapa 4: se purificó amida-amida y se aisló en forma de sal de TFA. Tiempo de retención de CL-EM: 3,078 min; EM m/z (M+H) 675, y se observó que existía en forma de rotámeros interconvertibles. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (7 H, m), 2,15 (22 H, m), 3,28 (3 H, s), 3,47 (1 H, m), 3,86 (3 H, m), 4,06 (2 H, s a), 5,24 (1 H, m), 6,96 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 2,52 Hz), 7,29 (1 H, m), 7,60 (1 H, s a), 7,90 (1 H, m), 8,10 (1 H, m).

Todas las muestras para los siguientes procedimientos se analizaron por el procedimiento 1 de CLEM que se describe a continuación:

Procedimiento 1 de CLEM: % de B Inicial: 0, % de B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de parada: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H_2O al 90%/Ácido Trifluoroacético 0,1%; Disolvente B: H_2O al 10%/MeOH al 90%/Ácido Trifluoroacético al 0,1%; Columna: Xbridge 4,6 x 50 mm S5.



(+/-)-8-ciclohexil-N-[(2-fluorofenil)metanosulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-di-azabicoclo[3,2,1] octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (YT4)

Etapa 1: Preparación de acilsulfonamida **YT2**

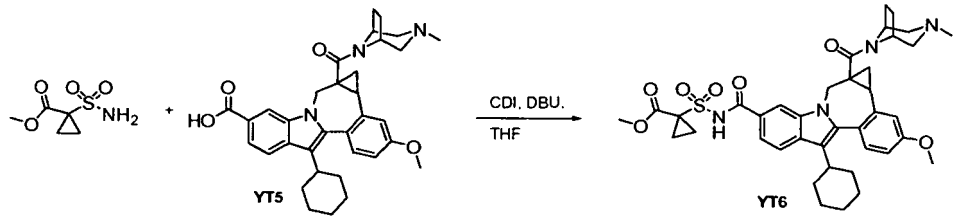
A una solución del compuesto **YT1** (60 mg, 0,105 mmol), (2-fluorofenil)metanosulfonamida (39,6 mg, 0,209 mmol) y DMAP (55 mg, 0,450 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió EDCI (40 mg, 0,209 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante tres días. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. y se purificó de nuevo mediante Biotage 12 M (MeOH/DCM del 0 al 10%) para proporcionar **YT2** en forma de un cristal incoloro (66 mg, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,55 min; EM m/z(M+H) 631.

Etapa 2: Hidrólisis de éster metílico **YT2** para del ácido **YT3**

A una solución del compuesto **YT2** (66 mg, 0,102 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaOH (1 ml, 1,000 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl frío (1 N) y salmuera, se secó ($MgSO_4$). La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó **YT3** en forma de un sólido de color amarillo (63 mg; 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,501 min; EM m/z (M+H) 617.

Etapa 3: Acoplamiento de amida

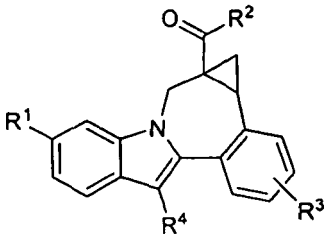
A una mezcla del compuesto **YT3** (63 mg, 0,102 mmol) y 3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano, 2HCl (20,34 mg, 0,102 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TEA (0,05 ml, 0,359 mmol) y HBTU (54,2 mg, 0,143 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo con MeOH (1 ml), se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar **YT4** en forma de un sólido de color beige en forma de sal de mono TFA (30,8 mg; 35,9%). RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,88 - 7,97 (1 H, m), 7,63(1 H, s a), 7,34-7,45 (1 H, m), 7,20 - 7,32 (4 H, m), 7,05 - 7,18 (2 H, m), 6,96 (1 H, dd, J = 8,94, 2,64 Hz), 5,14 (1 H, d, J = 16,12 Hz), 4,95 - 5,04 (1 H, m), 4,83 - 4,90 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,67 - 4,62 (2 H, m), 3,63 (1 H, d, J = 14,86 Hz), 3,30 - 3,42 (1 H, m), 2,13 - 3,08 (10 H, m), 1,62 - 2,16 (8 H, m), 0,95- 1,52 (6 H, m). Tiempo de retención de CL-EM: 3,171 min; EM m/z (M+H) 725.



(+/-)-8-ciclohexil-N-[1-(metoxicarbonil)ciclopropanosulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida (YT6). Al compuesto **YT5** (240 mg, 0,359 mmol) y CDI (146 mg, 0,899 mmol) se le añadió THF (1 ml). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 0,5 h y se enfrió. Se añadieron 1-sulfamoilciclopropanocarboxilato de metilo (160 mg, 0,893 mmol) y DBU (0,217 ml, 1,438 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días y se diluyó con EtOAc, se lavó con NaH_2PO_4 sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se purificó mediante una columna Biotage 25S (MeOH/DCM: del 0 al 25%) para proporcionar **YT6** en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 27%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,171 min; EM m/z (M+H) 725.

REIVINDICACIONES

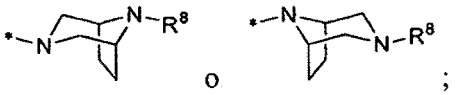
1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que:

R^1 es $CONR^5R^6$;
R^2 es



R^3 es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxi, benciloxi, alcoxi o haloalcoxi;
R^4 es cicloalquilo;
R^5 es alquenilSO_2, alquinilSO_2, alcoxialquilSO_2, (cicloalquil)alquilSO_2, (alquil)cicloalquilSO_2, ((cicloalquil)alquil) cicloalquilSO_2, (bencil)cicloalquilSO_2, (alquenil)cicloalquilSO_2, (alquinil)cicloalquilSO_2, (trialquilsilil)cicloalquil- SO_2, (CO_2R^7)cicloalquilSO_2, (PhCO)cicloalquilSO_2, (PHN(R^7)CO)cicloalquilSO_2, tetrahidrofuranoilSO_2, tetrahidropiranilSO_2, (tetrahidrofuranoil)alquilSO_2, (tetrahidropiranil)alquilSO_2, isoxazolidinilSO_2, Ar^1SO_2, (Ar^1) alquilSO_2, Ar^2SO_2 o (CON(R^7)(R^7))alquilo;
R^6 es hidrógeno o alquilo;
R^7 es hidrógeno o alquilo;
R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilSO_2, cicloalquilSO_2, haloalquilSO_2, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo o piridinilo;
Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y ciano; y
Ar^2 es furanilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno o metoxi.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es ciclohexilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es vinilSO_2, 2-propenilSO_2, (2-metilpropen-1-il)SO_2, (pentinil)SO_2, (metoxietil)SO_2, (etil)ciclopropilSO_2, (metil)ciclopropilSO_2, ((ciclopropil)metil)ciclopropilSO_2, (propenil) ciclopropilSO_2, (trimetilsilil)ciclopropilSO_2, (CO_2Me)ciclopropilSO_2, (PhCO)ciclopropilSO_2, (PhCO)ciclopropilSO_2, (PhN(H)CO)ciclopropilSO_2, tetrahidrofuranoilSO_2, tetrahidropiranilSO_2, (tetrahidrofuranoil)metil-SO_2, (isoxazolidinil)SO_2, (fenil)SO_2, (cianofenil)SO_2, ((metoxi)(metil)fenil)SO_2, (metilpiridinil)SO_2, (cloropiridinil)SO_2, (pirimidinil)SO_2, (dimetilpirimidinil)SO_2, (quinolinil)SO_2, (bencil)SO_2, (clorofenil)metilSO_2, (fluorofenil)metilSO_2, (diclorofenil)metilSO_2, (piridinil)metilSO_2, (furanil)SO_2 (tienil)SO_2 (dimetilisoxazolil)SO_2, (metilimidazolil)SO_2, (t-butiltiazolil)SO_2, (dimetiltiazolil)SO_2, (triazolil)SO_2 o (CON(metil)(metil))(dimetil)metilo y R^6 es hidrógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^8 es hidrógeno o alquilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alcoxi y ciano.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, 8-ciclohexil-N-[[(2-fluorofenil)metil]sulfonil]-1,1a,2,2b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-;
ácido ciclopropanocarboxílico, 1-[[[[8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo [3,2,1]oct-8-il)carbonil]cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-il]carbonil]amino]sulfonil]-, éster metílico;
cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, 8-ciclohexil-N-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfonil]-

1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-; ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-N-(2-pirimidinilsulfonil)-; ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-N-[(2-metil-1-propenil)sulfonil]-; ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, 8-ciclohexil-N-(etenilsulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-; ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)-; y ciclopropp[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxamida, 8-ciclohexil-N-[(2,4-dimetil-5-tiazolil)sulfonil]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-[(3-metil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición de la reivindicación 8 que adicionalmente comprende al menos un compuesto adicional que tiene beneficio terapéutico contra el VHC en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa del VHC, inhibidores de serina proteasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores de la proteína de NS4B del VHC, inhibidores de 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 de replicones del VHC.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de infección de hepatitis C.

11. El compuesto de la reivindicación 10 que adicionalmente comprende administrar al menos un compuesto adicional que tiene beneficio terapéutico contra el VHC en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa del VHC, inhibidores de serina proteasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de 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 de replicones del VHC.