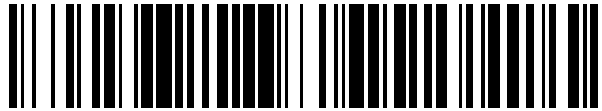


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2008 E 08732082 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2118108**

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

30 Prioridad:

**14.03.2007 US 894885 P**

**21.11.2007 US 989473 P**

**11.03.2008 US 45874**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.03.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GENTLES, ROBERT G.;  
ZHENG, XIAOFAN;  
DING, MIN;  
TU, YONG;  
HAN, YING;  
HEWAWASAM, PIYASENA;  
KADOW, JOHN F.;  
BENDER, JOHN A.;  
YEUNG, KAP-SUN;  
GRANT-YOUNG, KATHARINE A. y  
HUDYMA, THOMAS W.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 397 740 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos para el tratamiento de la hepatitis C

**Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno humano, estimándose que infecta a 170 millones de personas en el mundo - aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Una fracción sustancial de esos individuos infectados por el VHC desarrollan una seria enfermedad hepática progresiva, que incluye 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 deducida de aminoácidos y la extensa 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 envuelta que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante la traducción de una única fase de lectura abierta ininterrumpida.

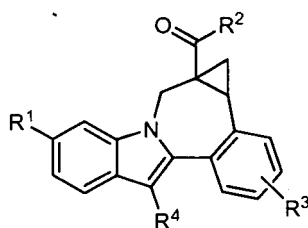
Se ha encontrado una considerable heterogeneidad en la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificados a lo largo del genoma del VHC. Al menos se han caracterizado seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos de VHC difieren en su distribución mundial, y el significado clínico de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo difícil de conseguir a pesar de los numerosos estudios del posible efecto de los genotipos en la patogénesis y en la terapia.

El genoma de ARN monocatenario del VHC es aproximadamente de una longitud de 9500 nucleótidos y tiene una única fase de lectura abierta (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por acción de las proteasas virales y celulares, para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) la efectúan dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde la unión NS2-NS3; la segunda es una serín proteasa que está contenida en la región N-terminal de la NS3 (también denominada proteasa NS3) y participa en todas las escisiones posteriores corriente abajo de la NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los restantes sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece tener múltiples funciones, actuando como cofactor de la proteasa NS3 y posiblemente ayudando a la localización de la membrana de la NS3 y otros componentes de la replicasa viral. La formación del complejo de la proteína NS3 con la NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, aumentando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (también denominada VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que interviene 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. Los documentos WO 2006/020082 y WO 2006/046030 desvelan compuestos de indol tetracíclico que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C. Son por tanto útiles en el tratamiento de las infecciones por VHC.

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

**Descripción de la invención**

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I

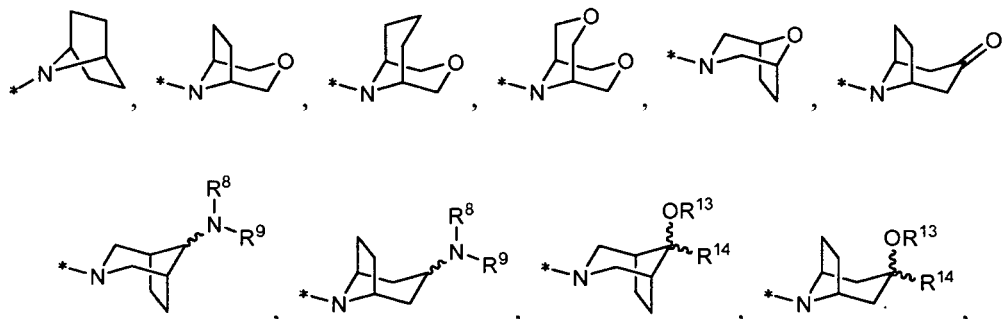


I

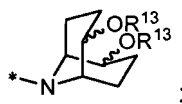
en la que:

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

R<sup>2</sup> es



5 o



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

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

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

10 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo o bencilo;

15 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo o bencilo;

o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> tomado en conjunto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;

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

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo;

20 R<sup>12</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo;

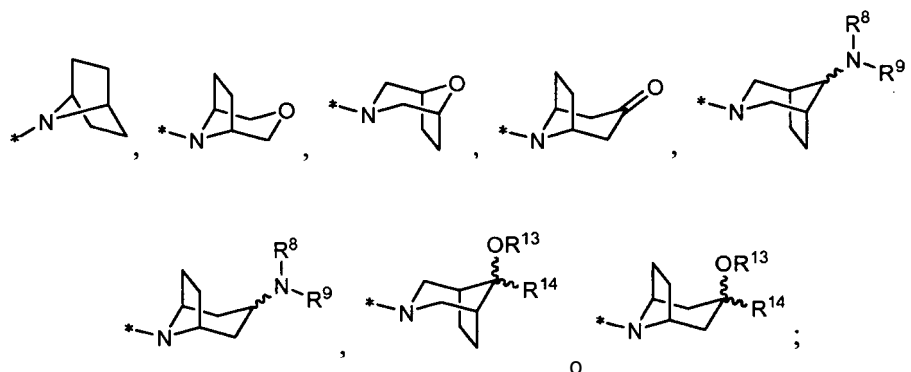
R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

R<sup>2</sup> es



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

$R^4$  es cicloalquilo;

5  $R^5$  es hidrógeno o alquilo;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>;

$R^7$  es hidrógeno o alquilo;

$R^8$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo o bencilo;

10  $R^9$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo o bencilo;

o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> tomado en conjunto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;

$R^{10}$  es hidrógeno o alquilo;

15  $R^{11}$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{12}$  es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;

$R^{13}$  es hidrógeno o alquilo; y

$R^{14}$  es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1$  es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  $R^6$  es alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>; y  $R^7$  es hidrógeno.

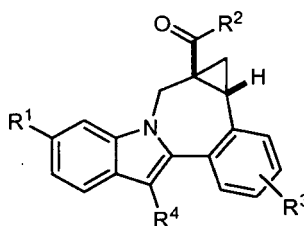
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que  $R^3$  es hidrógeno.

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

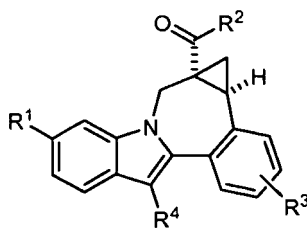
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que  $R^4$  es ciclohexilo.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que  $R^6$  es (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>.

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.

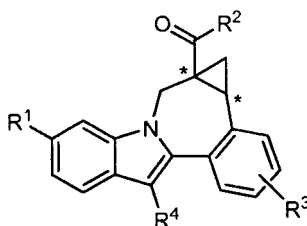


Puede usarse cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  o  $R^{14}$  independientemente con el alcance de cualquier otra aparición de una variable.

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

15 La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y tal función como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden fabricarse 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, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

25 Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véase, por ejemplo, el compuesto que se indica a continuación). La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos. Algunos estereoisómeros pueden fabricarse usando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoisoméricas de los compuestos e intermedios relacionados pueden separarse en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos comúnmente conocidos en la técnica. El uso de cuñas y picos en las representaciones de las estructuras moleculares en los siguientes esquemas y tablas pretende únicamente indicar la estereoquímica relativa, y no debe interpretarse como una implicación de las asignaciones estereoquímicas absolutas.



30

#### Procedimientos Sintéticos

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

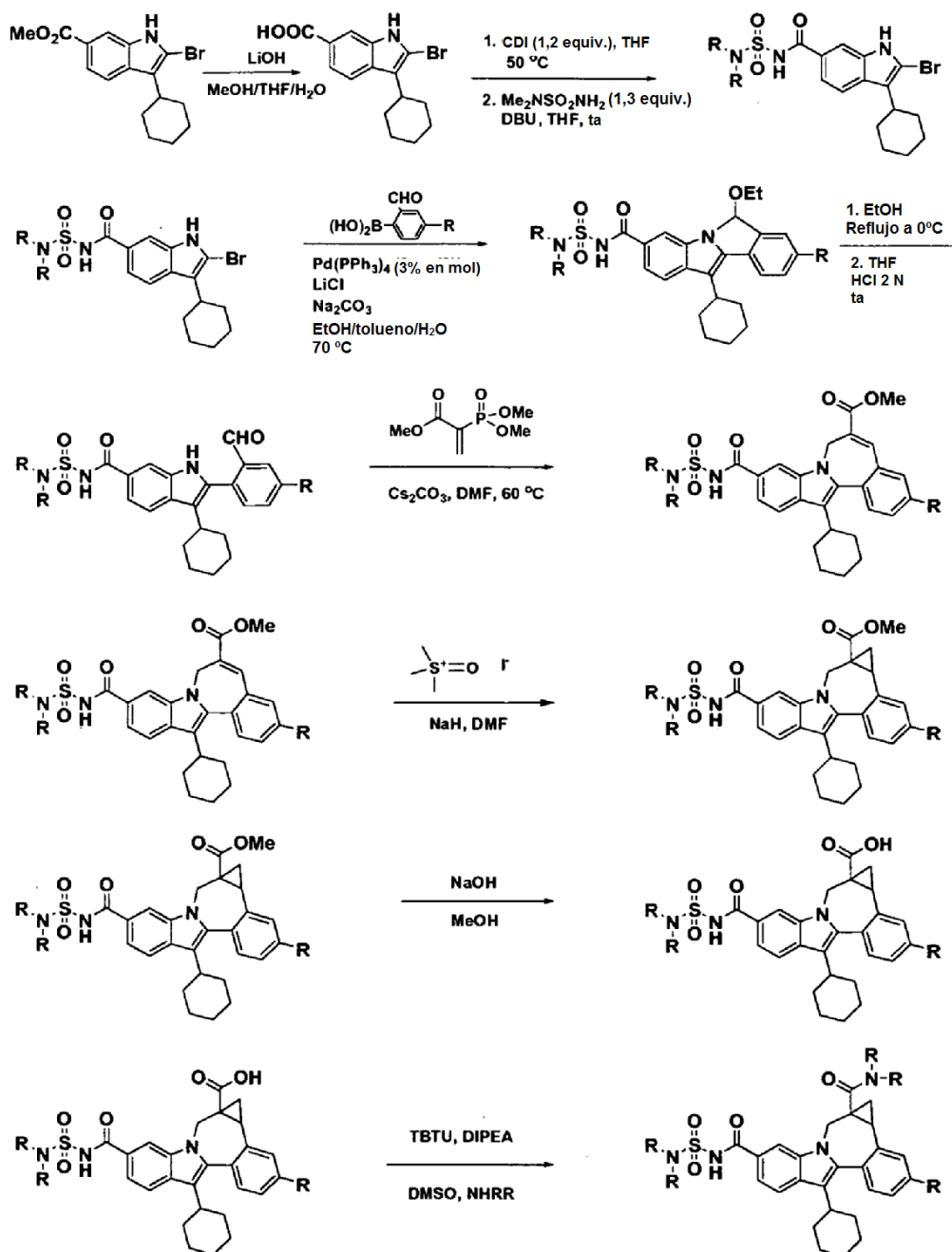
40 El 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo puede hidrolizarse para dar ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (Véase el Esquema 1). Este compuesto puede condensarse con una diversidad de sulfonil ureas, usando, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol junto con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en THF anhidro. Las sulfamidas de acilo 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 de hemiaminal cíclicos del tipo descrito. 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 a través de reacciones de Michael y Homer Emmons consecutivas.

5 Los derivados de ciclopropil éster condensados relacionados pueden generarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo el tratamiento de los indolobenzazepina ésteres con yoduro de trimetil sulfonio en condiciones fuertemente básicas en DMSO. El resto éster alifático residual en los ciclopropanos fusionados resultantes puede hidrolizarse y los ácidos de producto pueden condensarse con una diversidad de aminas sustituidas-punteadas. Por ejemplo, el tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO pueden dar amina carboxamidas sustituidas-punteadas.

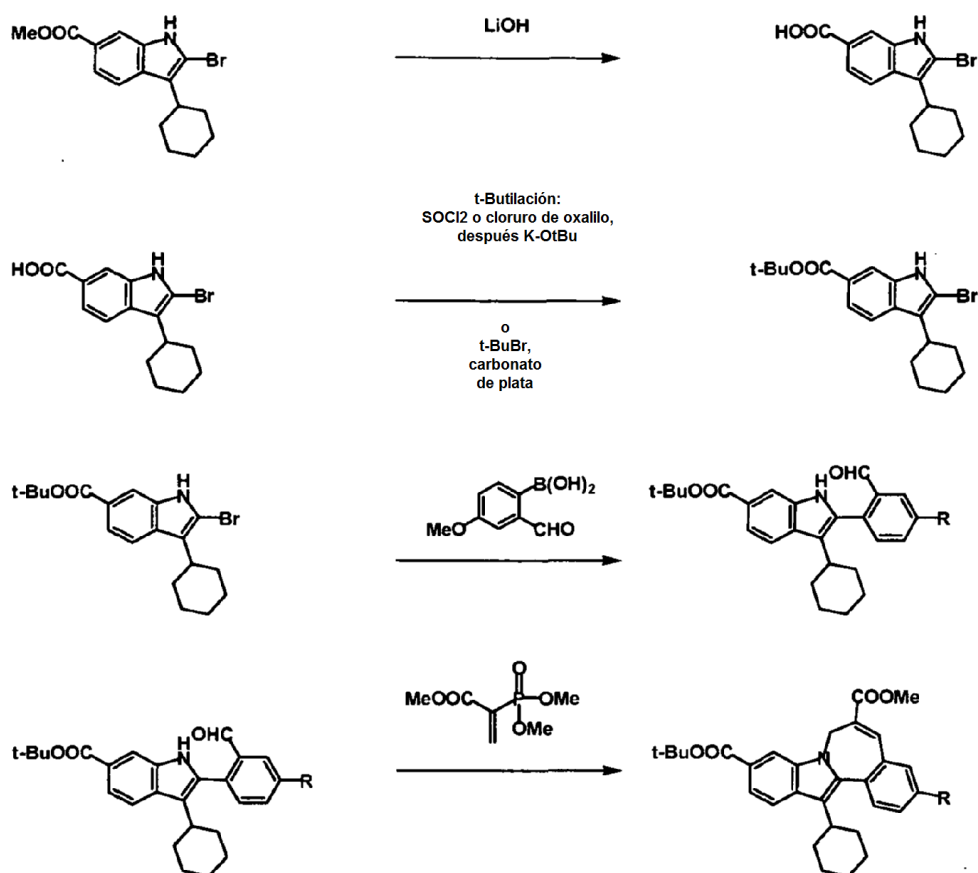
10

Esquema 1.



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

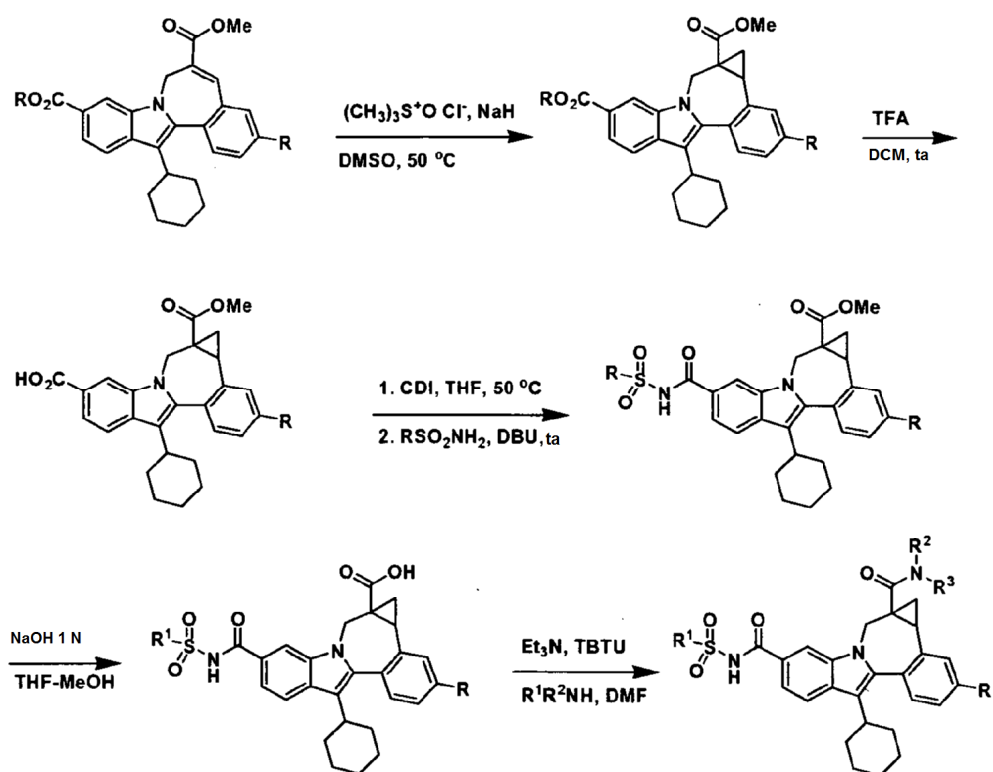
Esquema 3.



5 Esta metodología implica la hidrólisis catalizada con base del indol metil éster mostrado seguido de su reacción con cloruro de tionilo y butóxido terciario potásico, o la alquilación con carbonato de planta y bromuros terciarios de butilo. El compuesto resultante puede transformarse usando una química análoga a la que se ha descrito previamente para proporcionar las éster indolobenzazepinas mixtas que se han mostrado anteriormente.

10 Estos intermedios son útiles en un procedimiento alternativo que puede emplearse para la preparación de acil-sulfamida y amina amidas acilsulfonamida alquil-puenteadas, como se muestra en el Esquema 4. La ciclopropanación de un intermedio de t-butil éster indolobenzazepina y la escisión posterior del grupo éster t-butílico puede generar el ácido que puede acoplarse a una diversidad de sulfonamidas y sulfonilureas. La hidrólisis posterior proporciona el ácido alifático relacionado, que puede acoplarse a una diversidad de aminas alquil-puenteadas. Por ejemplo, el tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio y diisopropil etil amina en DMSO pueden dar las amina carboxamidas alquilo-puenteadas.

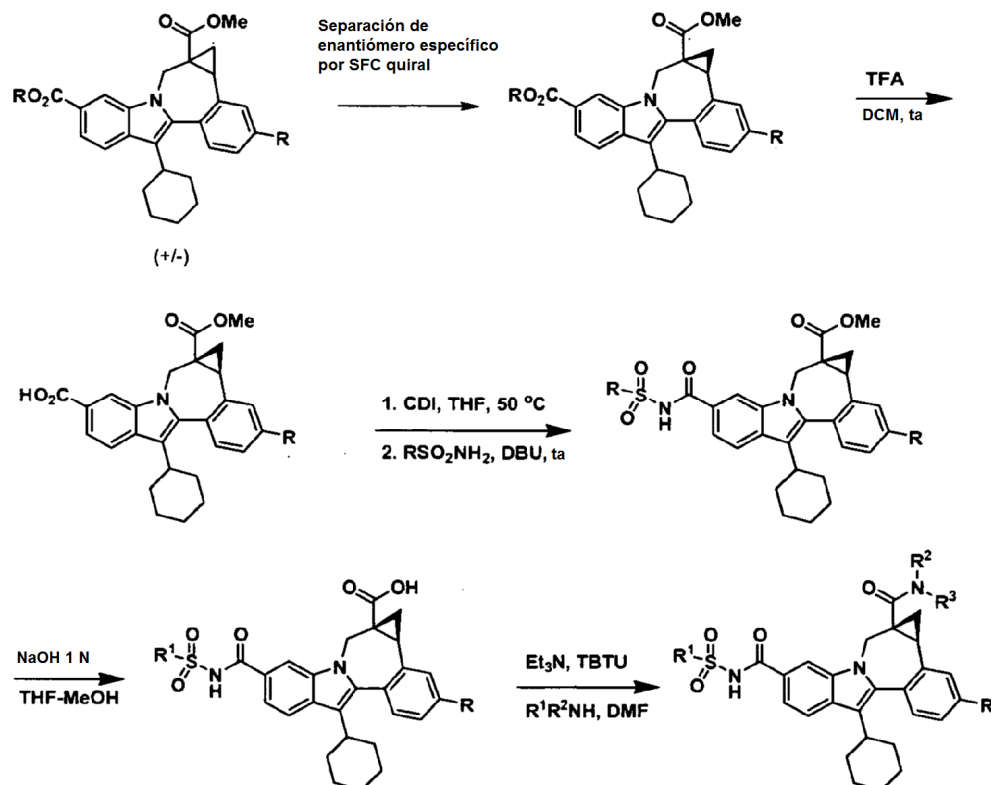
Esquema 4.



5 Algunos ejemplos existen en forma de mezclas estereoisoméricas. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos. Se conocen bien en la técnica procedimientos de fraccionamiento de mezclas estereoisoméricas, e incluyen, pero sin limitación; cromatografía preparativa quiral de fluidos supercríticos (SFC) y cromatografía líquida de alto rendimiento quiral (HPLC). Se muestra un ejemplo que usa este enfoque en el esquema 5.

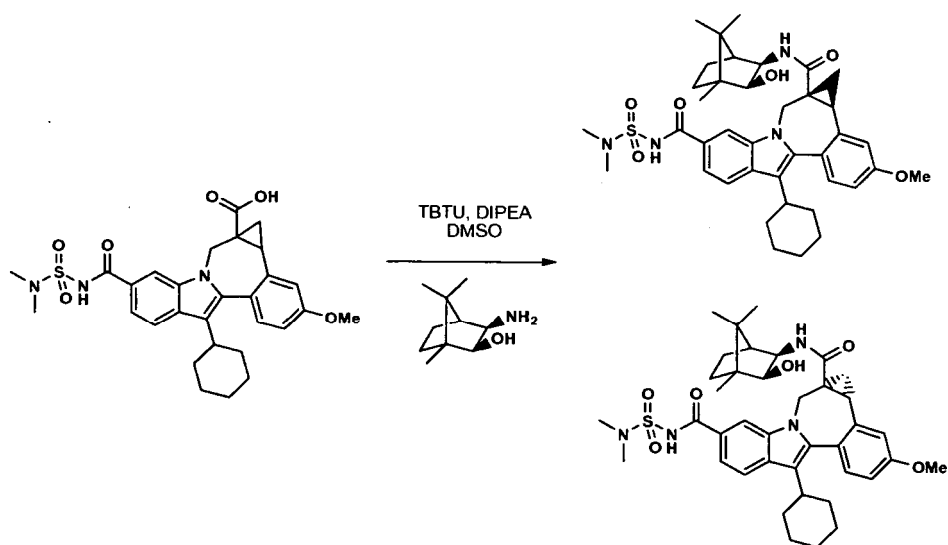


Esquema 5.



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. A continuación se muestra un ejemplo de este enfoque (Esquema 6).

Esquema 6.

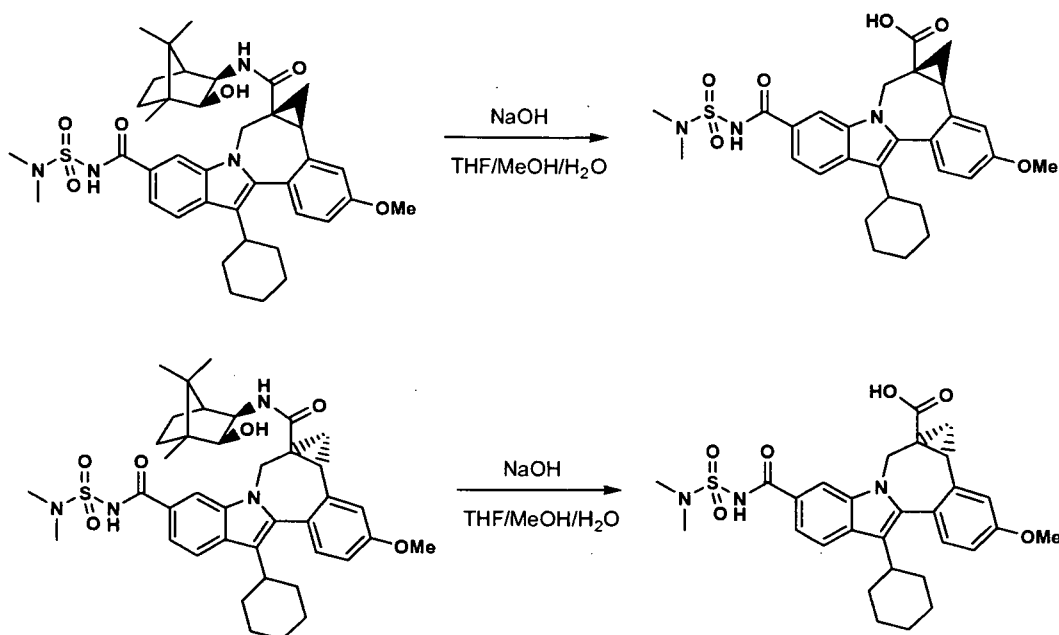


Diastereómeros separados por HPLC de fase inversa

Algunas amidas diastereoméricas pueden separarse usando HPLC de fase inversa. Después de la hidrólisis, los ácidos ópticamente activos resultantes pueden acoplarse con derivados de amina puenteada (Esquema 6). Por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y diisopropil etil amina en DMSO pueden usarse para dar las carboxamidas alquilo puenteadas. También pueden usarse otros procedimientos de

acoplamiento de amina de ácidos convencionales para dar carboxamidas ópticamente activas.

Esquema 6.



#### Procedimientos Biológicos

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

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

15 Se lisaron por purificación los sedimentos celulares (3 l) para obtener 15-24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistía en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, triton X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, 0,5 mg/ml de lisozima, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 15 µg/ml de desoxirribonucleasa I, y comprimidos de inhibidor de proteasa Complete™ (Roche). Tras la adición del tampón de lisis, se resuspendieron los sedimentos celulares congelados utilizando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, se sonicaron alícuotas del lisado en hielo usando una micropunta conectada a un sonicador Branson. El lisado sonificado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 h a 4 °C y se filtró en una unidad de filtrado a 0,2 µm (Aproximación).

25 La proteína se purificó utilizando dos etapas de cromatografía secuenciales: Heparin sepharose CL-6B y poliU sepharose 4B (Pharmacia). Los tampones de cromatografía eran idénticos al tampón de lisis pero no contenía lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl<sub>2</sub> ni inhibidor de proteasa y la concentración de NaCl en el tampón se ajustó según los requisitos para la carga de la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5 a 50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Tras la etapa final de cromatografía, la pureza resultante de la enzima es >90% basándose en el análisis SDS-PAGE. Se recogieron alícuotas de la enzima y se almacenaron a -80 °C.

30 *Ensayo enzimático de referencia de la RdRp NS5B del VHC.* Se llevaron a cabo ensayos de la RdRp de genotipo 1b del VHC con un volumen final de 60 µl en 96 placas (Coming 3600). El tampón del ensayo estaba compuesto por Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, DTT 1 mM, 1,6 U de inhibidor de la ARNasa (Promega N2515), 0,01 mg/ml de BSA (Sigma B6917), y un 2% de glicerol. Todos los compuestos se diluyeron en serie (3 veces) en DMSO y se diluyeron adicionalmente en agua de forma que la concentración final de DMSO en el ensayo fuera del 2%. La enzima RdRp de genotipo 1b del VHC se utilizó a una concentración final de 28 nM. Se utilizó un molde de poliA a 6 nM, y se utilizó un cebador de 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 utilizó 3H-UTP a 0,6 µCi (0,29 µM de UTP total). Las reacciones se iniciaron por adición de la enzima, se incubaron a 30 °C

durante 60 min, y se interrumpieron añadiendo 25 µl de EDTA 50 mM que contenía perlas SPA (4 µg/µl, Amersham RPNQ 0007). Las placas se leyeron en un contador Packard Top NXT después de más de 1 h de incubación a temperatura ambiente.

5 *Ensayo enzimático modificado de la RdRp NS5B del VHC.* Se realizó un ensayo enzimático modificado esencialmente como se ha descrito en relación con el ensayo enzimático de referencia, excepto por lo siguiente: el cebador oligo dT12 biotinilado se precapturó en perlas SPA revestidas con estreptavidina mezclando el cebador y las perlas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. El cebador que no se unió se separó tras la centrifugación. Las perlas unidas al cebador se resuspendieron en tampón Hepes 20 mM, pH 7,5 y se utilizaron en el ensayo a unas concentraciones finales de 20 nM de cebador y 0,67 µg/µl de las perlas. El orden de adición en el ensayo fue: se añadió la enzima (1,75 nM) al compuesto diluido, seguido por la adición de una mezcla de molde (0,36 nM), 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µM), y las perlas unidas al cebador para iniciar la reacción; las concentraciones que se dan son finales. Se permitió que las reacciones tuvieran lugar durante 4 horas a 30 °C.

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

15 *Preparación del ensayo con FRET.* El ensayo de exploración con FRET del VHC se llevó a cabo en placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec Inc.) (Taliani y col., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) contiene un donador fluorescente, EDANS, cerca de un extremo del péptido y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se inactiva por transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donador y el aceptor, pero cuando la proteasa NS3 escinde el péptido, los productos se liberan de la inactivación por RET y puede verse la fluorescencia del donador. El reactivo del ensayo se preparó como sigue: un reactivo de lisis de cultivo celular de Luciferasa x5 de Promega (#E153A) diluido 1x con dH<sub>2</sub>O, con la adición de NaCl hasta una concentración final de 150 mM, el péptido FRET diluido a una concentración final de 20 µM a partir de una solución de reserva 2 mM.

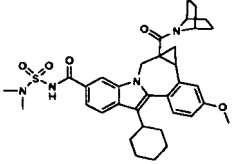
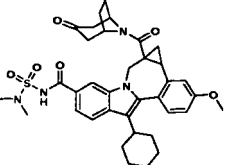
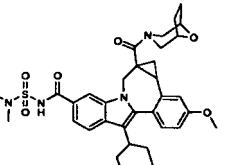
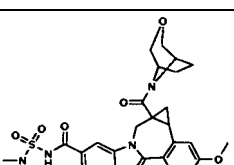
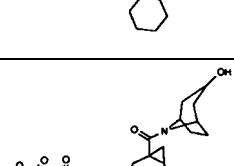
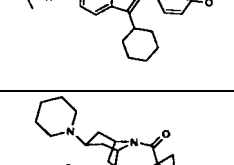
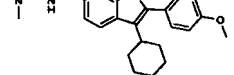
25 Para preparar las placas, las células con el replicón de VHC, con o sin gen indicador de la luciferasa Renilla, se sometieron a tripsinización y se colocaron en una placa de 96 pocillos con los compuestos de ensayo titulados añadidos en las columnas 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un compuesto de control (inhibidor de control del VHC), y la fila inferior contenía solamente células con DMSO. Las placas después se colocaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> a 37 °C.

30 *Ensayos.* A continuación de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (preparación del ensayo FRET) se sacaron las placas a diversos tiempos y se añadió solución azul Alamar (Trek Diagnostics, #00-100) para medir la toxicidad celular. Tras la lectura en un instrumento Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y luego se usaron para el ensayo FRET por adición de 30 µl del reactivo de ensayo de péptido FRET descrito anteriormente (preparación del ensayo FRET) por pocillo. La placa después se colocó en el instrumento Cytoflour 4000 que se había seleccionado a 340 de excitación / 490 de emisión, en modo automático hasta 20 ciclos y la placa se leyó en modo cinético. Típicamente, la relación entre señal e interferencia, usando un análisis de punto final tras las lecturas, fue al menos de tres veces. Como alternativa, tras la lectura del azul Alamar, las placas se aclararon con PBS, y entonces se utilizaron 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.

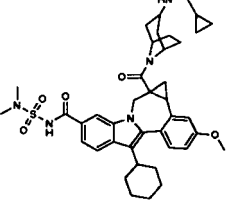
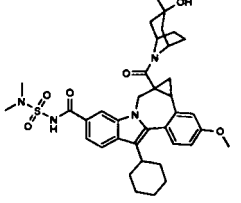
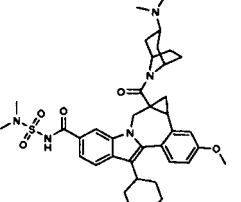
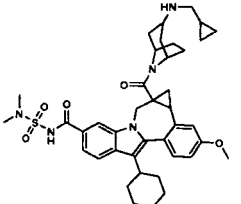
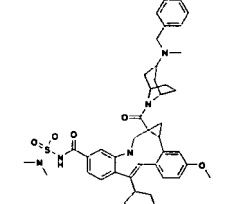
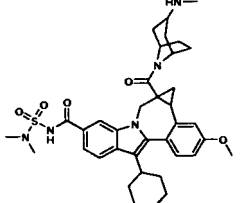
40 El análisis del compuesto se llevó a cabo por cuantificación de la inhibición relativa del replicón del VHC y los valores de citotoxicidad relativa. Para calcular los valores de citotoxicidad, el promedio de las señales fluorescentes del azul Alamar de los pocillos de control se fijaron como 100% no tóxicos. Las señales individuales de cada uno de los pocillos con compuesto de ensayo se dividieron entonces por el promedio de la señal de control y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de toxicidad. Para calcular los valores de la inhibición del replicón del VHC, se obtuvo un valor promedio de fondo de los dos pocillos que contenían la mayor cantidad de inhibidor de control de VHC al final del periodo de ensayo. Estas cantidades fueron similares a las que se obtuvieron de las células vírgenes Huh-7. Después, las cantidades de fondo se restaron del promedio de señal obtenido de los pocillos de control y la cantidad que se obtuvo se usó como 100% de actividad. Las señales individuales en cada uno de los pocillos con el compuesto de ensayo después se dividieron por el promedio de los valores de control tras la resta del efecto de fondo y se multiplicaron por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Los valores de  $CE_{50}$  se calcularon como la concentración que producía una reducción del 50% en FRET o actividad luciferasa. Las dos cantidades generadas para la placa de compuesto, porcentaje de citotoxicidad y porcentaje de actividad, se usaron para determinar los compuestos de interés que se usarían en posteriores análisis.

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

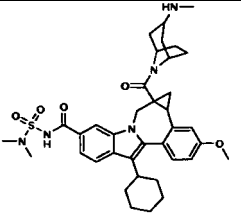
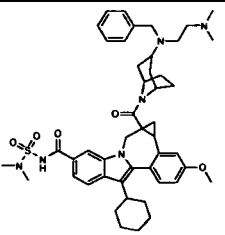
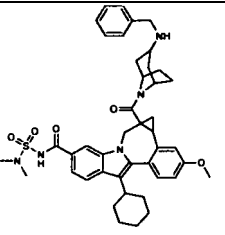
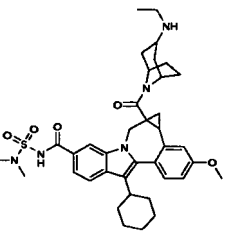
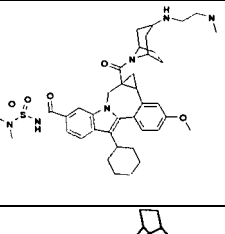
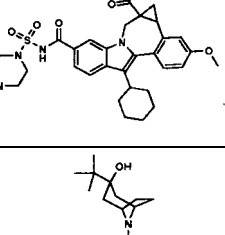
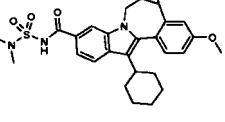
Tabla 1.

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

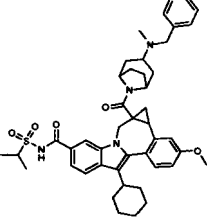
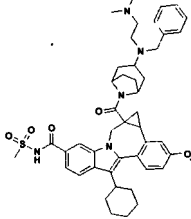
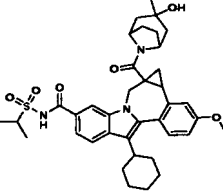
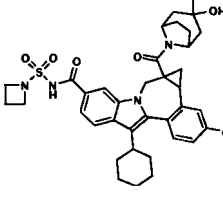
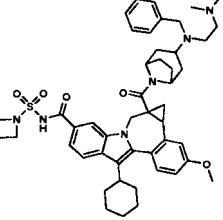
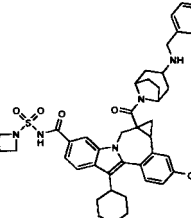
(continuación)

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

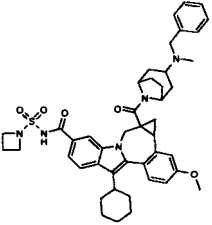
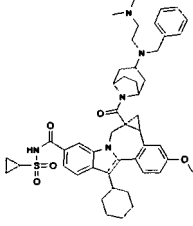
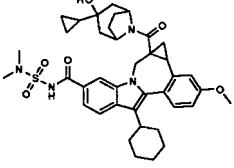
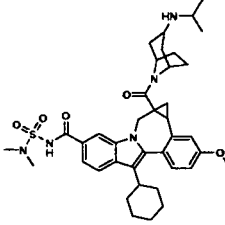
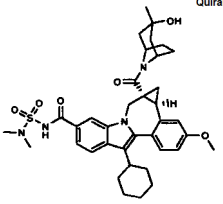
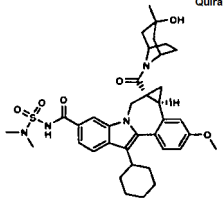
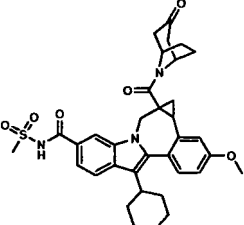
(continuación)

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

(continuación)

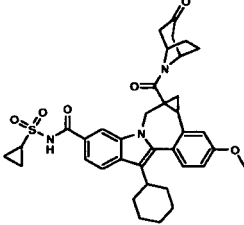
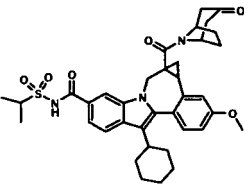
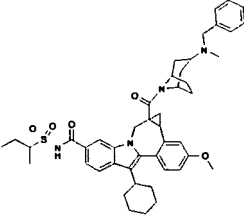
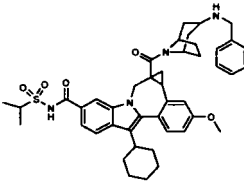
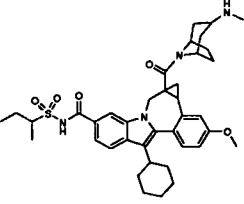
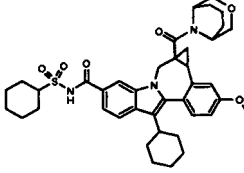
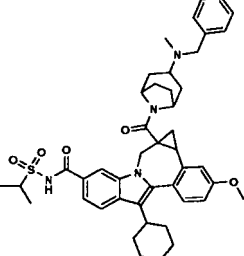
Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

(continuación)

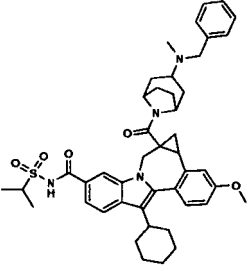
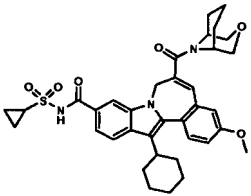
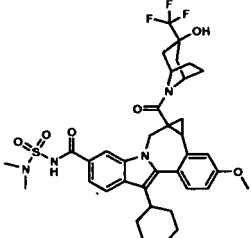
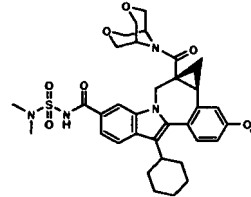
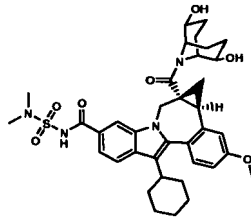
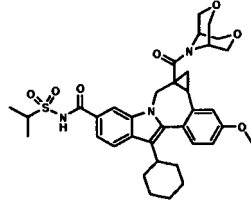
Estructura	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	B	B
 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	B	B
	B	B



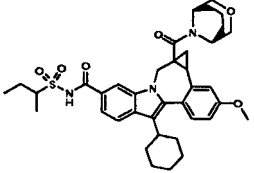
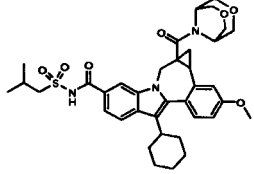
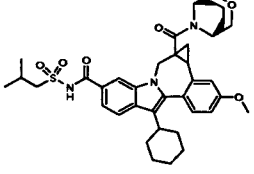
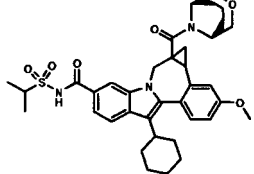
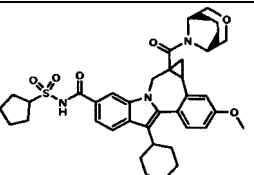
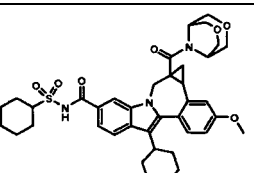
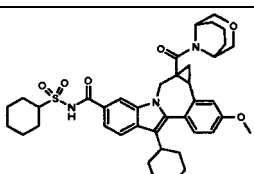
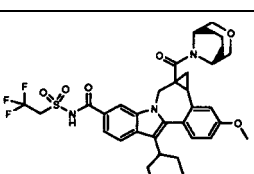
(continuación)

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

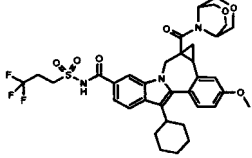
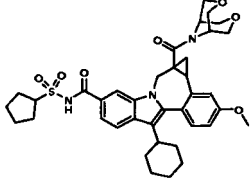
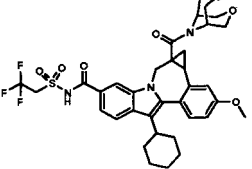
(continuación)

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

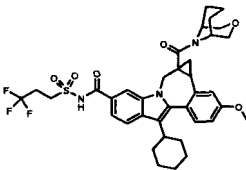
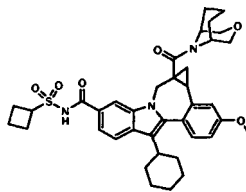
(continuación)

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

(continuación)

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

(continuación)

Estructura	CI <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
<p>A &gt; 0,5 μM;                      B 0,00458 μM - 0,5 μM;                      C &lt; 0,02 μM pero no se determinó un valor exacto;                      D &lt; 0,07 μM pero no se determinó un valor exacto;                      los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron usando el protocolo de preincubación;                      los valores de CE<sub>50</sub> se determinaron usando el ensayo FRET.</p>		

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

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

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

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

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

20 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 la metaloproteasa del VHC, la serín proteasa del VHC, la polimerasa del VHC, la helicasa del VHC, la proteína NS4B del VHC, la entrada del VHC, el ensamblaje del VHC, la salida del VHC, la 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, un interferón y ribavirina.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de inhibición de la

función del replicón del VHC que comprende poner en contacto el replicón del VHC con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es eficaz para inhibir la función del replicón 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 de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto (antes, después, o a la vez) con otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

15 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 del interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

20 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.

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

30 Otro aspecto de la invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada del grupo que consiste en la metaloproteasa del VHC, la serín proteasa del VHC, la polimerasa del VHC, la helicasa del VHC, la proteína NS4B del VHC, la entrada del VHC, el ensamblaje del VHC, la salida del VHC, la 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 que no es la proteína NS5B del VHC.

"Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un efecto beneficioso significativo al paciente como se entiende por los facultativos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

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

"Tratamiento," "terapia", "régimen", "infección por VHC" y expresiones relacionadas se utilizan como se entiende por los facultativos en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

40 Los compuestos de la presente invención generalmente se administran 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 es necesaria para proporcionar un efecto beneficioso significativo al paciente. Son vehículos farmacéuticamente aceptables los vehículos conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones engloban todas las formas comunes sólidas y líquidas incluyendo

45 cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando las técnicas comunes de formulación, y generalmente se usan para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como el agua y alcoholes).

50 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Son algunos ejemplos de dosificaciones 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. Generalmente, los otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar al de los agentes de esa clase que se usan clínicamente. Típicamente, este intervalo es de 0,25-1000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos de unidades de dosificación. Generalmente, las composiciones líquidas estarán en un intervalo de dosificación unitaria de 1-1000 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. Generalmente, los otros agentes estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase que se usan clínicamente. Típicamente, este intervalo es de 1-100 mg/ml.

La invención engloba todos los modos de administración convencionales; se prefieren los procedimientos oral y parenteral. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes que se usan clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, se requiere más compuesto para la vía oral y menos para la vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico a su buen juicio.

La invención también engloba procedimientos en los que el compuesto se administra en forma de terapia combinada. Es decir, el compuesto puede usarse junto con, pero por separado de, otros agentes útiles para el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto generalmente se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se administrarán en las cantidades utilizadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico a su buen juicio.

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

Tabla 2.

Nombre Comercial	Tipo de inhibidor o Diana	Compañía suministradora
Omega IFN	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	inhibidor de la serin proteasa	Boheringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- $\alpha$ n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
Albuferon - $\alpha$	IFN- $\alpha$ 2b albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	inhibidor de la caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	inhibidor de la RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

ES 2 397 740 T3

(continuación)

Nombre Comercial	Tipo de inhibidor o Diana	Compañía suministradora
Civacir	inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A y Zadaxin	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Levovirin	inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/ Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- $\beta$ y EMZ701	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulin (T67)	inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., San Francisco Sur, CA
Merimepodib (VX-497)	inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	inhibidor de la serín proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, IN
Omniferon	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
SCH 503034	Inhibidor de la serín	Schering Plough



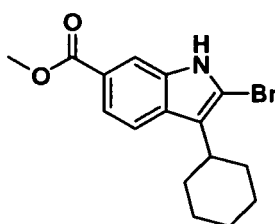
(continuación)

Nombre Comercial	Tipo de inhibidor o Diana	Compañía suministradora
	proteasa	
NIM811	Inhibidor de la ciclofilina	Novartis
Suvus	Azul de metileno	Bioenvision
Multiferon	IFN de larga duración	Viragen / Valentis
Actilon (CPG10101)	Agonista de TLR9	Colev
Interferon-β	Interferón-β-1a	Serono
Zadaxin	inmunomodulador	Sciclone
Compuestos de pirazolopirimidina y seles del documento WO-2005047288, 26 de mayo de 2005	inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Metil adenosina	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead

**Descripción de realizaciones específicas**

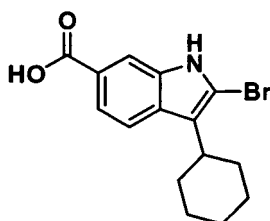
- 5 A menos que se especifique en contra, los datos del análisis por CLEM analítica en los siguientes intermedios y ejemplos se adquirieron usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. de partida: 0% de B a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10 μ 4,6 x 50 mm C 18; Columna B: Phenomenex C18 10 μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 μ; Columna D: Phenomenex Luna C 18 5 μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5 μ 4,6 x 50 mm C18.
- 10 Debido a un fallo del software gráfico, a algunas estructuras les faltan átomos de hidrógeno.

Intermedio 1



- 15 *Éster metílico del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico.* Se añadió en porciones tribromuro de piridinio recién recristalizado (recristalización en AcOH caliente (5 ml por 1 g) aclarado con AcOH frío y 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 los procedimientos descritos en el documento WO2004/065367) en CHCl<sub>3</sub>/THF (1:1, 1,25 l) a 2 °C. La solución de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2,5 h y se lavó con NaHSO<sub>3</sub> ac. sat. (1 l), HCl 1 N (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El aceite de color rojo resultante se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se concentró. El sólido de color rosa resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O (200 ml) tratado con hexanos (300 ml) y parcialmente concentrado. Los sólidos se recogieron por filtración y se aclararon con hexanos. Las aguas madre se concentraron a sequedad y el procedimiento se repitió. Los sólidos se combinaron, produciendo éster metílico del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (64 g, 190 mmol, 82%) en forma de un sólido mullido de color rosa, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,34 min, columna A, 4 minutos de gradiente.
- 20
- 25

## Intermedio 2



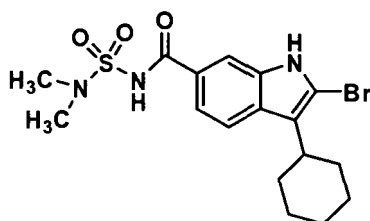
5 *Ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico.* Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (20 g, 60 mmol) y LiOH (3,8 g, 160 mmol) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 300 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/H<sub>2</sub>O, se neutralizó con HCl 1 M (~160 ml) diluido con H<sub>2</sub>O (250 ml) y se agitó durante 1 h a ta. Los precipitados se recogieron por filtración, se aclararon con H<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (cuant.) que se usó sin purificación adicional.

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

10 Una solución de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (117 g, 349 mmol) y LiOH.H<sub>2</sub>O (26,4 g, 629 mmol) en MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (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<sub>2</sub>O a ~2 °C, se neutralizó con HCl 1 M (~650 ml) (añadido a tal velocidad que la temperatura no excedió de 5 °C), se diluyó con H<sub>2</sub>O (1 l) y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron por filtración, se aclararon con H<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo el mono THF solvato de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (135,5 g, 345 mmol, 99%) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>-</sup>, tiempo de ret. 2,21 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

20

## Intermedio 3



25 *2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-Indolo-6-carboxamida.* 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 °C. El desprendimiento de CO<sub>2</sub> fue instantáneo y cuando se ralentizó la solución se calentó a 50°C durante 1 h y después se enfrió a 22 °C. Se añadió N,N-dimetilsulfamida (0,94 g, 7,56 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de DBU (1,34 g, 8,8 mmol) en THF (4 ml). La agitación 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El extracto se concentró a sequedad para dejar el producto del título en forma de una espuma desintegrable de color amarillo pálido, (2,0 g, 74%, pureza >90%, estimado a partir de RMN). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,28-1,49 (m, 3 H) 1,59-2,04 (m, 7 H) 2,74-2,82 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 7,57 (dd, J = 8,42, 1,46 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H).

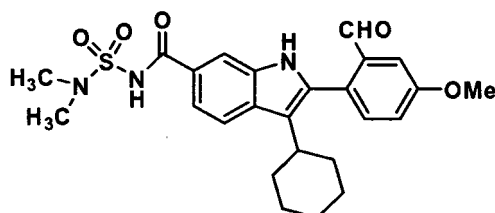
30 A continuación se describe un procedimiento alternativo para la preparación de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-indolo-6-carboxamida.

35 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura, una entrada de N<sub>2</sub> y un condensador, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadieron 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 °C durante 2 h. Después de enfriar a 30 °C, se añadió una porción de 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

40

con salmuera (1,5 l) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró al vacío, dando el producto en bruto (111,0 g). El producto en bruto se suspendió en EtOAc (400 ml) a 60 °C. A la suspensión se le añadió lentamente heptano (2 l). La suspensión resultante se agitó y se enfrió a 0 °C. Después se filtró. La torta de filtro se aclaró con una pequeña cantidad de heptano y se secó al aire de vacío doméstico durante 2 días. El producto se recogió en forma de un sólido de color blanco (92,0 g, 83%). RMN <sup>1</sup>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

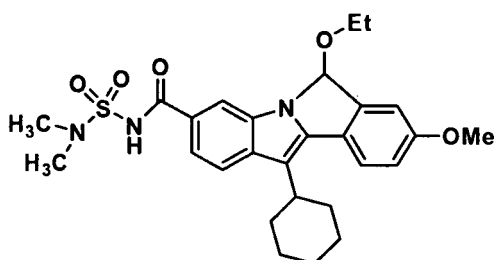


3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxamida. Una mezcla de la 2-Bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-indolo-6-carboxamida (4,28 g, 0,01 mol), ácido 4-metoxi-2-formilfenilborónico (2,7 g, 0,015 mol), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-bifenilo (41 mg, 0,0001 mol), acetato de paladio (11,2 mg) y carbonato potásico finalmente molido (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 por 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, dando una goma. La goma se diluyó con hexanos (250 ml) y acetato de etilo (25 ml), y la mezcla se agitó durante 20 h a 22 °C, tiempo durante el cual el producto se transformó en un sólido granular de color amarillo brillante (4,8 g) que se usó directamente sin purificación adicional.

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

A una solución agitada de 2-bromo-3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-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, 1 l) se le añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,1 g, 379 mmol) en agua (380 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,3 g, 10,0 mmol). La solución de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó a 70 °C (control interno) 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 (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Los sólidos residuales se agitaron con Et<sub>2</sub>O (600 ml) durante 1 h y se recogieron por filtración, produciendo 3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxamida (52,8 g, 109 mmol, 87%) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-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 <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,7, 158,8, 147,2, 139,1, 134,3, 132,0, 123,4, 122,0, 119,2, 118,2, 114,8, 112,3, 110,4, 109,8, 79,6, 45,9, 37,2(2), 34,7, 32,0(2), 25,9(2), 24,9. CLEM: m/e 482 (M-H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 2,56 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

Intermedio 5

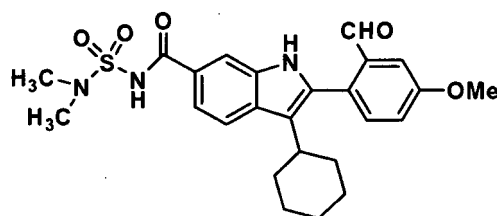


11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-6-etoxi-8-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indolo-3-carboxamida. En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5 l equipado con un controlador de temperatura, un condensador, una entrada de N<sub>2</sub> y un agitador mecánico, se cargaron tolueno (900 ml), EtOH (900 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<sub>2</sub> durante 15 min. Se añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,8 g, 0,63 mol) en H<sub>2</sub>O (675 ml) y la mezcla de reacción se burbujeó con N<sub>2</sub> durante (10 min) más. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 h. Después de enfriar a 35 °C, se añadió lentamente una solución de HCl 1 N (1,5 l). 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 MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido de color amarillo, que se trituró con EtOAc al 20% en hexano (450 ml, de 50 °C a 0 °C), dando 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 por HPLC, 98%.

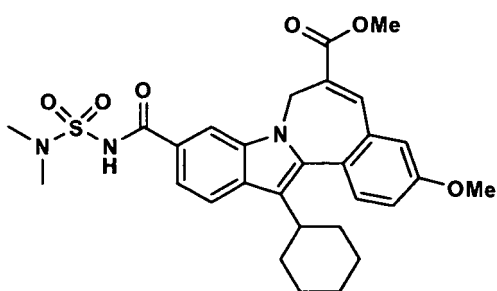
Las aguas madre de la trituración se concentraron al vacío. El residuo se calentó a reflujo con EtOH (50 ml) durante 3 h. Después, la solución se enfrió a 0 °C. Los precipitados se filtraron y se lavaron con TBME enfriado (5 °C) (20 ml). La torta de filtro se secó al aire al vacío doméstico, dando una cantidad adicional del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,0 g). Pureza por HPLC, 99%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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)<sup>+</sup>.

Intermedio 6



3-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfamoil]-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxamida. 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 N<sub>2</sub> 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 aire de vacío durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Pureza por HPLC, 99% RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 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)<sup>+</sup>.

Intermedio 7



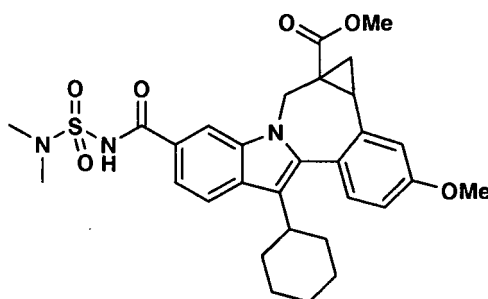
Éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfamoil]amino]carbonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico. Una mezcla de la 3-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxamida (4,8 g, 0,01 mol), 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (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 aceite de 55 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua y se acidificó con HCl diluido para precipitar el producto en bruto. El sólido se recogió, se secó y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (110 g) usando una solución de acetato de etilo y cloruro de metileno (1:10) que contenía ácido acético al 2%. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,9 g, rendimiento del 71%). EM: 552 (M-H)<sup>+</sup>.

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

Una solución de 11-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfamoil]-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 °C (temp. 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), la reacción se calentó a 60 °C durante una noche y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción en agitación se diluyó con H<sub>2</sub>O (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 Et<sub>2</sub>O (800 ml) y se secaron, produciendo éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico (70,2 g, 127 mmol, 98%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>-</sup>, tiempo de ret. 3,21 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

Intermedio 8

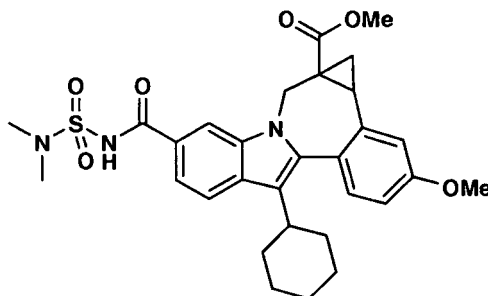


15 *Éster metílico del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-)-*. Se añadió DMSO (5 ml) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfonio (199 mg, 0,906 mmol) y NaH (38 mg en una dispersión al 60% de aceite, 0,953 mmol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h. Después se añadió éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-3-(metoxi)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico (125 mg, 0,227 mmol), la mezcla de reacción se agitó a ta. durante 3 h, y después a 50 °C durante 3 h más. Después, la reacción se interrumpió con agua y se acidificó con una solución 1 N de HCl. Después, el producto en bruto precipitó en forma de un sólido de color amarillo claro que se recogió por filtración y se secó al aire (106 mg, rendimiento del 83%). Después, se purificaron 6 mg de este material por HPLC prep., proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,8 mg). EM m/z 566 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN <sup>1</sup>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, 3 H) 4,08 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,29 (d, J = 15,26 Hz, 0,36 H) 5,50 (d, J = 14,95 Hz, 0,64 H) 6,98-7,06 (m, 1 H) 7,16 (d, J = 2,44 Hz, 0,36 H) 7,23 (d, J = 2,44 Hz, 0,64 H) 7,30 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 7,56 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,64 H) 7,63 (dd, J = 8,55, 1,53 Hz, 0,36 H) 7,88 (d, J = 8,55 Hz, 0,64 H) 7,91 (d, J = 8,55 Hz, 0,36 H) 8,12 (s, 0,36 H) 8,33 (d, J = 1,53 Hz, 0,64 H).

A continuación se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos del título.

En un matraz de fondo redondo secado a la llama de cuatro bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, una entrada de N<sub>2</sub> y un termómetro, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se cargaron hidruro sodico (95%) (3,09 g, 129,2 mmol) y DMF seca (200 ml). Con agitación vigorosa, se añadió en porciones yoduro de trimetilsulfonio (32,5 g, 147,3 mmol), tiempo durante el cual la temperatura se elevó a 30 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió rápidamente una solución de éster metílico del ácido 13-ciclohexil-10-[[[(dimetil-amino)sulfonil]amino]carbonil]-3-(metoxi)-7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico (33,8 g, 61,3 mmol) en DMF seca (70 ml). La mezcla de reacción se agitó por debajo de 30 °C durante 30 min y después se vertió en porciones en una solución enfriada con hielo de HCl 1 N (130 ml) en H<sub>2</sub>O (2 l). Después de que la suspensión resultante se agitara mecánicamente durante 1 h, los precipitados se filtraron y la torta de filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml). La torta de filtro se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 N (1:1, 4 l). La fase orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), la solución se filtró a través de un lecho de gel de sílice (300 g en hexano) y se aclaró con EtOAc al 50% en hexano (5 l). El filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color ligeramente amarillo que se trituró con EtOAc al 10% en TBME (220 ml) de 50 °C a 0 °C, dando éster metílico del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (+/-)- en forma de un sólido de color blanco (26,1 g, rendimiento del 75%). Pureza por HPLC, 100%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 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)<sup>+</sup>.

## Intermedio 9



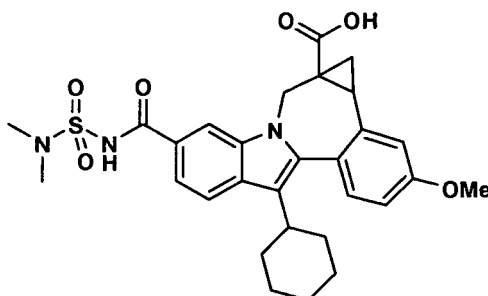
Éster metílico del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (-). Una muestra de éster metílico del ácido (+/-) 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico se disolvió en 1/1 de EtOH/CH<sub>3</sub>CN + DEA al 0,5% a una concentración de 50 mg/ml. [La adición de DEA garantiza que el compuesto siga en solución durante el proceso 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%/CH<sub>3</sub>CN (1/1) en CO<sub>2</sub>; presión (bar): 100; caudal (ml/min): 240; concentración de la solución (mg/ml): 50; cantidad de inyección (ml): 4,5-5; Tiempo del ciclo (min/inj.): 6,5-7; Temperatura (°C): 45; rendimiento (g/h): -2; longitud de onda del detector (nm): 254.

De 371,4 g de material de partida racémico, se obtuvo un total de 177,3 g del segundo eluyendo del isómero (-) deseado, que contenía ~1 equiv. M 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<sub>2</sub>O (2 x 240 ml) y salmuera (2 x 240 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.), se filtró y se evaporó, dando 22,33 g de éster metílico del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-(cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (-) en forma de un sólido de color amarillo (recuperación del 92%). HPLC<sup>1</sup> >99% (Tr 2,38 min); CL/EM (EN+) 566,51 (M+H, 100); [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> -194,64° (c 1,03, MeOH). Anál. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,33H<sub>2</sub>O: C, 63,04; H, 6,29; N, 7,35; S, 5,61; H<sub>2</sub>O, 1,04. Observado: C, 63,07; H, 6,01; N, 7,24; S, 5,58; H<sub>2</sub>O, 1,03. El análisis por RMN muestra la ausencia de Et<sub>2</sub>NH. El EE de este material se determinó que era >99% usando el siguiente procedimiento por HPLC analítica.

Condiciones analíticas de determinación del e.e. en SFC analítica Thar. Columna Analítica: Chiralcel OJ (46 x 25 cm, 10 μl); presión BPR: 100 bar; Temperatura: 35 °C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase Móvil: MeOH al 15%/CH<sub>3</sub>CN (1/1) en CO<sub>2</sub>; Longitud de onda del detector 254 nm; Tiempo de retención (min): 4, 6,5.

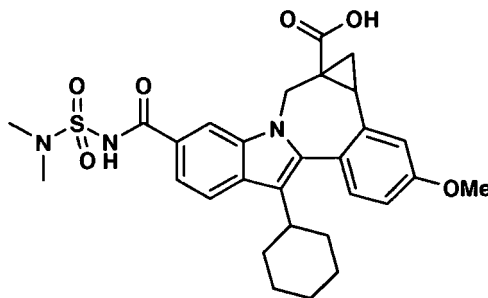
## Intermedio 10



Ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (-). A una solución de éster metílico del ácido (-) 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (22,33 g, 39,5 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió lentamente NaOH 1 N (120 ml) durante 20 min, mientras se mantuvo la temperatura de reacción a <30 °C. La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h. El análisis por 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 fue aproximadamente 2. El metanol en la mezcla de reacción se evaporó. A la mezcla se le añadió agua (300 ml), que después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 600 ml, 1 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron, dando 20,82 g (rendimiento del 96%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Condiciones HPLC de la columna: Phenomenoex Synergi Polar-RP 4 μm 4,6 x 50 mm; UV:

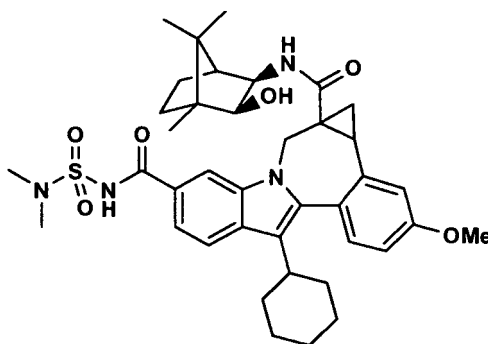
220 nm; tiempo de gradiente: 4 min; caudal: 4 ml/min, B al 75-100%; disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, disolvente B: MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, HPLC >99% (Tr 1,80 min.) CL/EM (EN+) 552,25 (M+H, 100); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> - 166,99<sup>c</sup> (c 1,00, MeOH). Análisis por CG: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 4,94%; Anál. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,16H<sub>2</sub>O·0,35CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 60,37; H, 5,87; N, 7,20; S, 5,49; H<sub>2</sub>O, 0,49; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5,02. Observado: C, 59,95; H, 5,89; N, 7,03; S, 5,38; H<sub>2</sub>O, 0,47; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4,94.

Intermedio 11



10 *Ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop [d]indolo [2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-)-*. A una solución de éster metílico del ácido (+/-) 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (100 mg, 0,177 mmol) en una mezcla de THF/metanol (2,0 ml/2,0 ml) se le añadió una solución 2 N de NaOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C 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<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro, (59 mg, rendimiento del 60%).  
 15 EM m/z 552 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,850 min. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD)  $\delta$  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

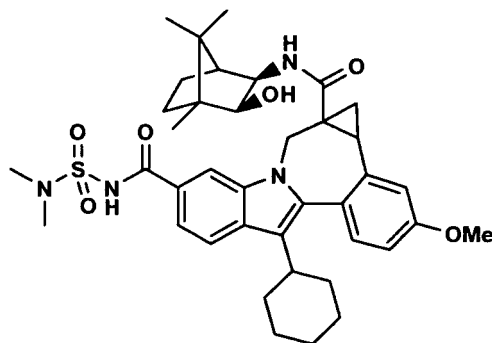


25 *8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)-[parcial]-*. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (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-trimetilbicyclo[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 fracciona por HPLC preparativa en las siguientes condiciones. Columna: Waters Sunfire 19 mm x 100 mm; Disolvente A: CH<sub>3</sub>CN al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Inicio con disolvente B al 65%, tiempo de mantenimiento inicial durante 5 min, después aumento gradual hasta disolvente B al 90% en 30 min con caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/realización.  
 30  
 35

8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)- [parcial]- eluye antes de 8-ciclohexil-

N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)- [parcial]- en las condiciones de HPLC que se han descrito anteriormente. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, 230 mg, rendimiento del 36%). EM m/ 703 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 3,936 min. RMN <sup>1</sup>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 = 4,58 Hz, 0,18 H) 7,10 (d, J = 2,44 Hz, 0,18 H) 7,21 (d, J = 2,44 Hz, 0,82 H) 7,31 (d, J = 8,55 Hz, 0,82 H) 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 0,18 H) 7,59-7,64 (m, 1 H) 7,87 -7,93 (m, 1 H) 7,99 (s, 0,18 H) 8,09 (d, J = 1,22 Hz, 0,82 H).

Intermedio 13

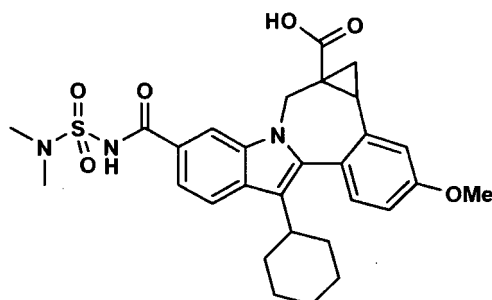


8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)- [parcial]-. Se añadieron TBTU (437 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,95 ml, 5,436 mmol) a una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (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-trimetilbicyclo[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: CH<sub>3</sub>CN al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%; Programa: Inicio con disolvente B al 65%, tiempo de mantenimiento inicial durante 5 min, después aumentó gradualmente hasta disolvente B al 90% en 30 min con un caudal de 25 ml/min. Carga: 50-60 mg/realización.

8-Ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)- [parcial]- eluye después de 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)- [parcial]- en las condiciones de HPLC que se han descrito anteriormente. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, 215 mg, rendimiento del 34%). EM m/z 703 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 4,038 min. RMN <sup>1</sup>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).

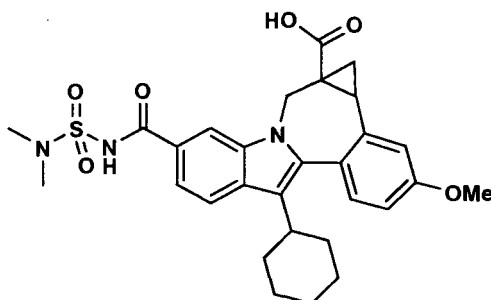


Intermedio 14



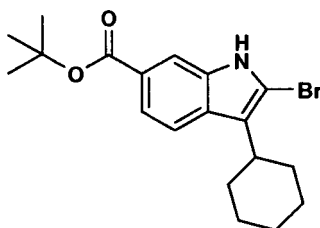
5 **Ácido** 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (-)-. Se añadieron una solución 10 N de NaOH (2,0 ml, 20 mmol) y 4 ml de agua a una solución de 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aR)-[parcial]- (160 mg, 0,228 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 1 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<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó en una columna por HPLC prep., proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (80 mg, rendimiento del 64%). Rotación media específica -130,85°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm. EM m/552 (MH+), Tiempo de retención: 3,760 min. RMN <sup>1</sup>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



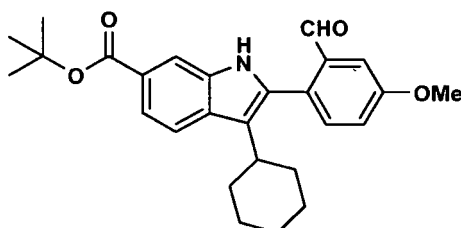
20 **Ácido** 8-ciclohexil-5- [[[(dimetilamino) sulfonil]amino] carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop [d]indolo [2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+)-. Se añadieron una solución 10 N de NaOH (1,8 ml, 18 mmol) y 4 ml de agua a una solución de 8-ciclohexil-N<sup>5</sup>-[(dimetilamino)sulfonil]-1,12b-dihidro-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxamida, (1aS)-[parcial]- (130 mg, 0,185 mmol) en THF/MeOH (7 ml/7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 1 h. 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<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color naranja. Después, el producto en bruto se purificó en una columna por HPLC prep., proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro, (68 mg, rendimiento del 67%). Rotación media específica + 174,73°; Disolvente MeOH; Longitud de onda 589 nm; celda de 50 cm EM m/552 (MH+), Tiempo de retención: 3,773 min. RMN <sup>1</sup>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 16



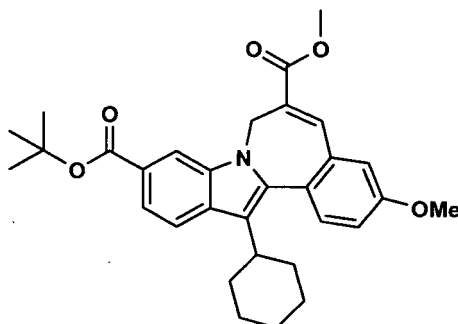
5 *1,1-dimethyletil éster del ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico.* A una solución agitada mecánicamente de ácido 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indolo-6-carboxílico (80 g, 0,24 m) en dicloruro de metileno seco (1,2 l) y THF (100 ml) se le añadieron tamices moleculares activados (4 Å, 80 g) y carbonato de plata (275 g, 0,99 m). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C 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 controló por TLC (80:20 de Hexano-acetato de etilo, Fr (Producto) = 0,7). Si se dejó sin convertir cualquier ácido de bromo, se añadió un 10% más de carbonato de plata, y la agitación continuó durante 2-4 h más. En la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho fino 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 este modo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: (malla de 230-400, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. al 0-2%). Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida, dando 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), 10 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 <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) δ 1,37-1,40 (m, 3H, Hexilo cic.), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,80-1,94 (dos conjuntos de m, 3H, y 4H respectivamente, parte hexilo cic.), 2,81 (m, 1H, CH de hexilo cic.-bencílico), 7,70 → 7,75 (m, 2H, Indolo-H<sub>4</sub> y <sub>5</sub>), 8,04 (s, 1H, Indolo-H<sub>7</sub>), 8,52 (s, 1H, Indolo-NH).

Intermedio 17



20 *1,1-dimethyletil éster del ácido 3-ciclohexil-2-(2-formil-4-metoxifenil)-1H-indolo-6-carboxílico.* 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 °C durante 4 h. Después, la reacción se controló por TLC, (80:20 de Hexano-Acetato de etilo, Fr (Producto) = 0,55). En la finalización, 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, se secó y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento de 75 g (74%). HPLC: 99,7% (TR = 6,30 min), Columna: C18 BDS (4,6 x 50 mm), SC-307, 25 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 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) (400 MHz) δ 1,40-1,48 (m, 3H, Hexilo cic.), 1,57 (s, 9H, t-Bu), 1,84-1,90 (m, 7H, parte hexilo cic.), 3,09 (m, 1H, CH de hexilo cic.-bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H, arilo H<sub>2</sub>), 7,06 (d, 1H, arilo H<sub>3</sub>), 7,08 (s, 1H, arilo H<sub>6</sub>), 7,23 (d, 1H, Indolo-H<sub>5</sub>), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Indolo-H<sub>4</sub>), 7,70-7,75 (m, 2H, NH + Indolo-H<sub>7</sub>), 8,06 (s, 1H, CHO).

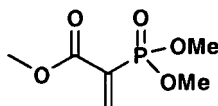
Intermedio 18



10-(1,1-dimetiletil) 6-metil éster del ácido 13-ciclohexil-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6,10-dicarboxílico. 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  
 5 agitó mecánicamente. Después, se añadieron carbonato de cesio (84 g, 0,17 m) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de  
 metilo (CG pura al 65-70%, 56,2 g, 0,18 m), la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h, y la reacción se  
 controló por TLC (80:20 de Hexano-Acetato de etilo, Fr (Producto) = 0,7). En la finalización, la mezcla se enfrió a ta,  
 y después se inactivó con agua (1,0 l). Un sólido de color amarillo precipitó, que se recogió por filtración y se secó al  
 10 aire. Después, este material se suspendió en metanol, se filtró y se secó al vacío, dando 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, 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 = 502,2; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz) δ 1,10-1,30 (m, 3H, Hexilo cic.), 1,64 (s, 9H, t-  
 15 Bu), 1,77-2,07 (m, 7H, parte hexilo cic.), 2,80 (m, 1H, CH de hexilo cic.-bencílico), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H,  
 COOCH<sub>3</sub>), 4,15 y 5,65 (dos picos a, 1H cada uno, CH<sub>2</sub> alílico), 6,95 (s, 1H, arilo H<sub>6</sub>), 7,01 (d, 1H, arilo H<sub>2</sub>), 7,53 (d, J  
 = 8 Hz, 1H, arilo H<sub>3</sub>), 7,70 (d, J = 4 Hz, 1H, Indolo-H<sub>5</sub>), 7,84 (s + d, 2H, H olefínico + Indolo-H<sub>4</sub>), 8,24 (s, 1H, indol-  
 H<sub>7</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) (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.

20

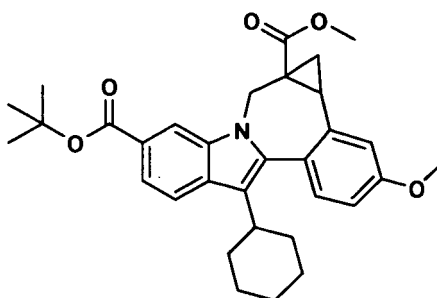
Intermedio 19



éster metílico del ácido 2-(dimetoxifosfinil)-2-propenoico. En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5 l  
 equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de N<sub>2</sub>, se  
 25 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 N<sub>2</sub> durante 3 h. Después de enfriar a 50 °C, se añadió en una porción 2-  
 (dimetoxifosforil)acetato (150 g, 0,824 mol). La mezcla de reacción se continuó a reflujo durante 18 h. Después de  
 enfriar a ta, la solución de reacción se concentró al vacío, dando un sólido transparente incoloro. El aceite anterior se  
 disolvió en tolueno seco (1 l) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 3 l equipado con un controlador de  
 30 temperatura, una entrada de N<sub>2</sub>, un agitador magnético y un aparato Dean-Stark. A la solución se le añadió  
 TsOH.H<sub>2</sub>O (5,2 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo azeotrópicamente para retirar el metanol  
 durante 18 h. Después de enfriar a ta, la solución se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo que se  
 destiló al vacío a 150-155 °C/0,2 mmHg, proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro (135,0 g).  
 Pureza, al 90% en base al análisis por RMN <sup>1</sup>H. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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).

35

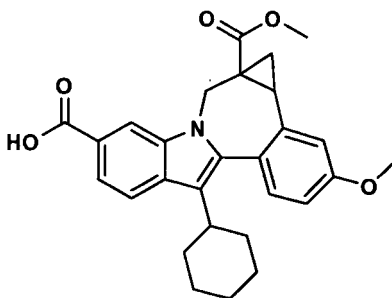
## Intermedio 20



5-*(1,1-dimetiletil)* 1a-metil éster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxílico, (+/-). 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 10-(1,1-dimetiletil) 6-metil éster del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6,10-dicarboxílico puro (1,0, 2 mmol). La suspensión se diluyó con DMSO (5 ml) y se calentó a 50 °C 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, proporcionando 1,15 g del producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM), proporcionando el compuesto del título puro (0,96 g): CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión, como se evidenció a partir del espectro de RMN del compuesto.

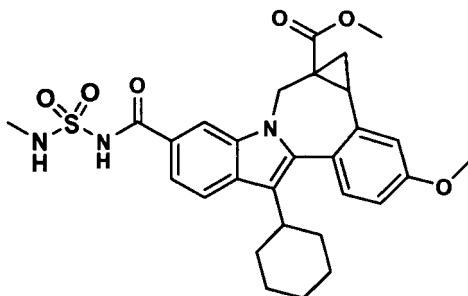
El siguiente procedimiento es un ejemplo de un procedimiento para realizar la resolución de 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metil éster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxílico racémico, (+/-). Una muestra de 5-(1,1-dimetiletil) 1a-metil éster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

## Intermedio 21



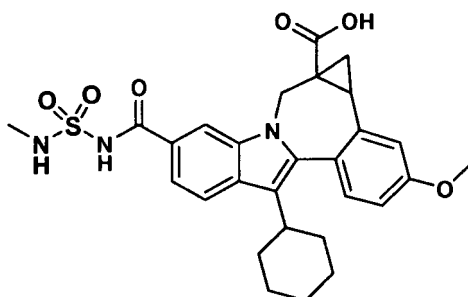
1a-metil éster del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a,5(2H)-dicarboxílico, (+/-)-. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido (+/-) 8-Ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (515 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante aproximadamente 8 a 12 h. Después, la reacción se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,47 g, 100%). CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): A partir del espectro de RMN del compuesto, se observó que el producto existía en forma de una mezcla de rotámeros de interconversión.

Intermedio 22



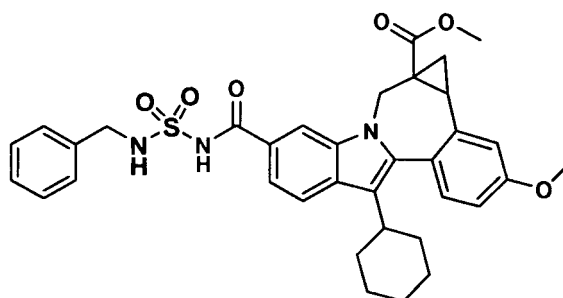
éster metílico del ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico. Una solución de ácido 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) y CDI (64 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C. Se añadieron N-metilsulfamida (68 mg, 0,62 mmol) y DBU (71,6 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C 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 anh.), se filtraron y se evaporaron, proporcionando 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 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino] carbonil]-cicloprop [d]indolo [2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió el éster metílico del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(metilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico en una mezcla de THF y MeOH (2 ml, 2 ml). Después, se añadió NaOH 2,5 M (ac.) (1,2 ml, 3 mmol) y la reacción se agitó a 22 °C durante 2 h. Después, la solución se neutralizó con HCl 1 M (ac.) (3 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se suspendió con H<sub>2</sub>O y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo el compuesto del título (160 mg, 0,30 mmol). IEN-EM m/e 538 (MH+). Este material se usó sin purificación adicional.

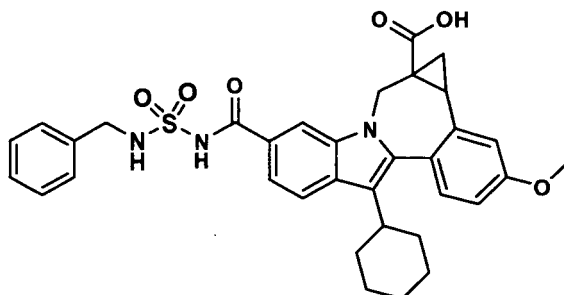
Intermedio 24



éster metílico del ácido 8-ciclohexil-5-[[[(bencilamino)sulfonil]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-(metoxi)-12-(metoxi)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (+/-)-. Una solución de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) y

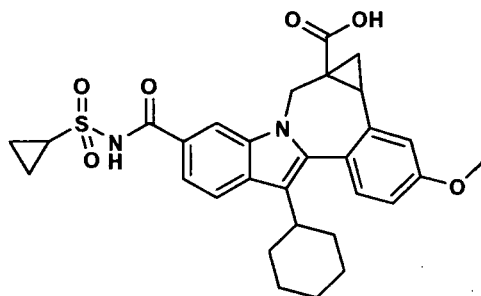
CDI (92 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C. Después, se añadieron N-bencilsulfamida (164 mg, 0,88 mmol) y DBU (100 mg, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la reacción se vertió en agua fría, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y 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, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM m/e 628 (MH+).

Intermedio 25



Ácido 8-ciclohexil-1,12b-dihidro-11-metoxi-5- [(((fenilmetil)amino) sulfonil)amino]carbonil]-cicloprop [d]indolo [2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-). El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para ácido cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, ácido 8-ciclohexil-5- [((metilamino)sulfonil)amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico partiendo de ácido (+/-)8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico. IEN-EM m/e 613 (MH+), RMN <sup>1</sup>H (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, 1 H) 7,80 (d, J = 1,53 Hz, 0,4 H) 7,85 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 1,53 Hz, 0,6 H).

Intermedio 26

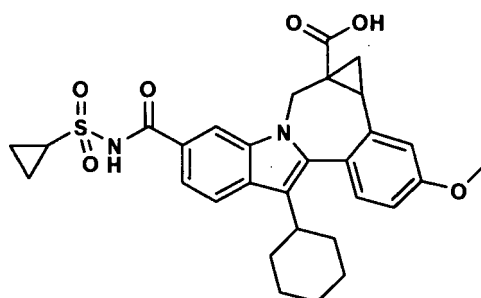


Ácido 8-ciclohexil-5- [(ciclopropil)sulfonil] amino ]carbonil] -1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop [d]indolo [2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-). Una mezcla de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv. de ciclopropanosulfonamida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después del tratamiento acuoso ácido, el producto en bruto aislado se purificó por prep. HPLC. Después, el intermedio éster se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH, proporcionando el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión, como se evidenció a partir del espectro de RMN del compuesto.

Los intermedios 27-38 usaron los procedimientos experimentales que siguen hasta que se indique otra cosa. Datos de CLEM: Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Conc. de partida: 0% de B a menos que se indique otra cosa; Conc. Final: B al 100% a menos que se indique otra cosa; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (para las columnas A, D y E); MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1% (para las columnas B y C); Columna A: Phenomenex 10 μ 4,6 x 50 mm C 18; Columna B: Phenomenex C18 10μ 3,0 x 50 mm; Columna C: Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 10 μ; Columna D: Phenomenex Luna C18 5 μ 3,0 x 50 mm; Columna E: Phenomenex 5 μ 4,6 x 50 mm C18; Datos de HPLC preparativa: Condiciones para H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: Lineal durante 20 min. a menos que se

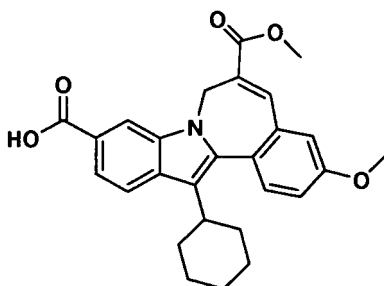
indique otra cosa; Conc. de partida: B al 15% a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al 100%; Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5% con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Columna: Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 5 μ 30 x 100 mm; Condiciones para H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1%; Gradiente: Lineal durante 20 min a menos que se indique otra cosa; Conc. de partida: B al 30% a menos que se indique otra cosa; Conc. final: B al 100%; Eluyente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90% con TFA al 0,1%; Eluyente B: MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% con TFA al 0,1%; Columna: phenomenex 21 x 100 mm C18 H<sub>2</sub>O.

Intermedio 27



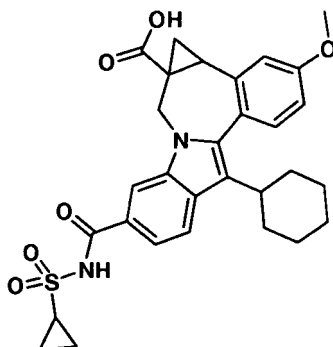
10 *Ácido 8-ciclohexil-5- [[(ciclopropilsulfonil) amino] carbonil] -1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d] indolo [2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (+/-)*. Una mezcla de ácido (+/-) 8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico (1 equiv.), y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anhidro se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv. de ciclopropanosulfonamida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después del tratamiento con ácido acuoso, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC prep. Después, el intermedio éster se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH, proporcionando el compuesto del título. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión, como se evidenció a partir del espectro de RMN del compuesto.

Intermedio 28



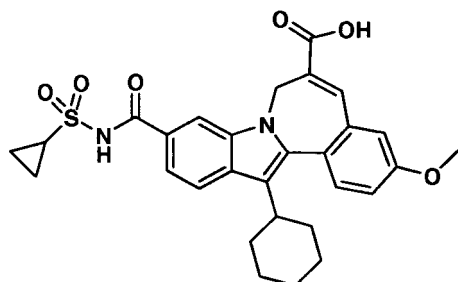
20 *Ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico*. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (30 ml) a una suspensión en agitación de 6-metil 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6,10-dicarboxilato de 10-terc-butilo (10 g, 20 mmol) en dicloroetano (30 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución transparente de color verde oscuro 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<sub>2</sub>O, produciendo ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metoxicarbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico (8,35 g, 18,8 mmol, 94%) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13-2,16 (m, 10H), 2,74-2,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06-4,29 (m, 1H), 5,54-5,76 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H). CLEM: m/e 446 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,21 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

## Intermedio 29



5 *13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-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-(metoxi-carbonil)-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-10-carboxílico (3,85 g, 8,65 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, se enfrió 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<sub>2</sub>O (-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<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~100 ml) durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08-2,13 (m, 14H), 2,73-2,87 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,04-4,27 (m, 1H), 5,50-5,71 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H). CLEM: m/e 549 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,79 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

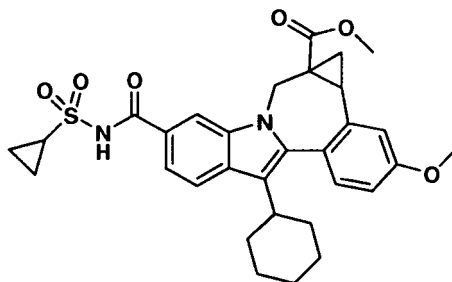
## Intermedio 30



20 *Ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico.* Se disolvió 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,8 mmol) 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 °C 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 los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 13-ciclohexil-10-((ciclopropilsulfonyl)carbamoyl)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,73 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

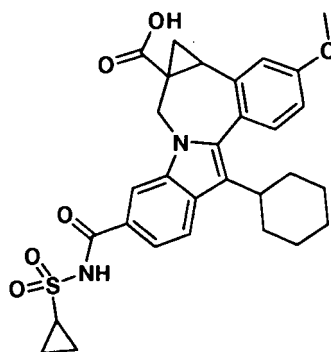


Intermedio 31



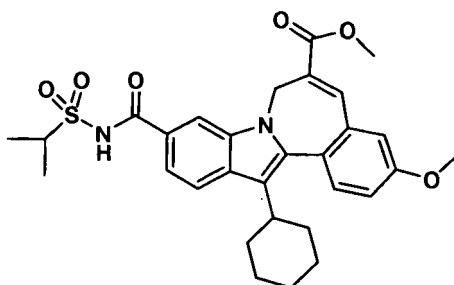
8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxilato de metilo. A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 370 mg, 9,2 mmol) en DMSO (8 ml) en agitación en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le 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]benzazepina-6-carboxilato de metilo (2,2 g, 4,0 mmol) en DMSO (5 ml) (el matraz se aclaró 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 lavaron con salmuera (~20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (1:3, 50 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. Las aguas madre se concentraron y se secaron a alto vacío, produciendo 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-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. Presente en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropo isómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,75 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

Intermedio 32



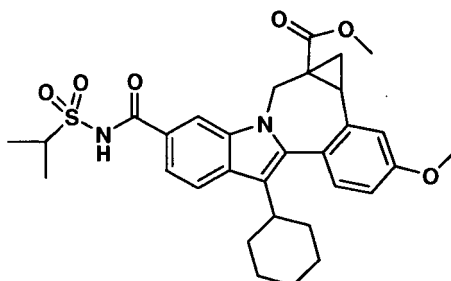
Ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxilato de metilo (1,92 g, 3,41 mmol) en MeOH/THF (1:1, 40 ml) y se trató con NaOH acuoso 1 M (8 ml). La mezcla de reacción se agitó, se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (8 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 8-ciclohexil-5-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (1,66 g, 3,03 mmol, 89%) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Presente en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropo isómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>-</sup>, tiempo de ret. 2,06 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

Intermedio 33



13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxilato de metilo. Se  
 5 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]benzazepina-10-carboxílico (603 mg, 1,36 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de  
 reacción se calentó a 60 °C 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  
 10 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<sub>2</sub>O (~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<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~15 ml) durante  
 15 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 13-ciclohexil-10-  
 ((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-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 <sup>1</sup>H (300 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12-2,13 (m, 10H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,73-2,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,06-4,26 (m,  
 1H), 4,09 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 5,51-5,71 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,44  
 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57  
 (s, 1H). CLEM: m/e 551 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,87 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

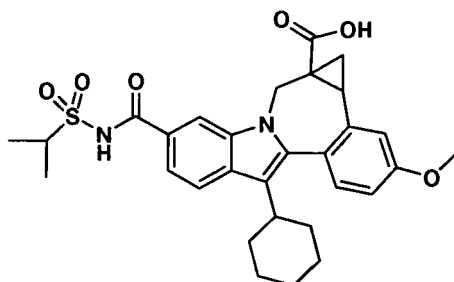
Intermedio 34



8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-  
 20 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<sub>2</sub> 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-  
 25 metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxilato de metilo (578 mg, 1,05 mmol) en DMSO (1,5 ml) (el matraz se  
 aclaró 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 lavaron con salmuera (~10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>),  
 se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (1:4, 10 ml) y los sólidos se retiraron  
 30 por filtración. Las aguas madre se concentraron y se secaron a alto vacío, produciendo 8-ciclohexil-5-  
 ((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-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.  
 Presente en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropo isómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32-0,39 (m,  
 35 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 Hz, 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)<sup>-</sup>, tiempo de ret. 3,00 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

40

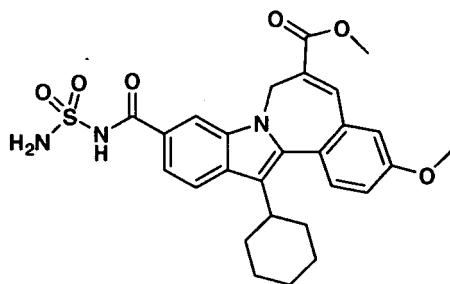
## Intermedio 35



Ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico. Se disolvió 8-ciclohexil-5-(isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-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, se calentó a 60 °C 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 retirar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H<sub>2</sub>O (10 ml) durante una noche y los sólidos restantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 8-ciclohexil-5-((isopropilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (530 mg, 0,96 mmol, 90%) en forma de un sólido de color amarillo brillante que se usó sin purificación adicional. Presente en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros o atropo isómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,74 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

5  
10  
15

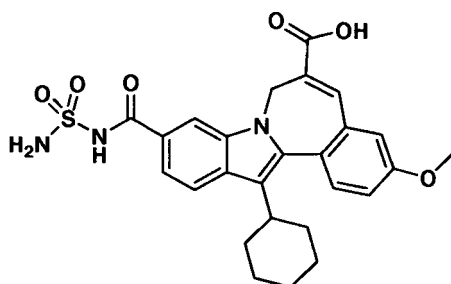
## Intermedio 36



20 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-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]benzazepina-10-carboxílico (2,6 g, 5,8 mmol) en THF (11 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, se enfrió 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (ac.) (2 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1/2 de salmuera saturada (~50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (~75 ml) durante 1 h, y los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con Et<sub>2</sub>O y se secaron, produciendo 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08-2,10 (m, 10H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,00-4,18 (m, 1H), 5,50-5,64 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H). CLEM: m/e 524 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,60 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

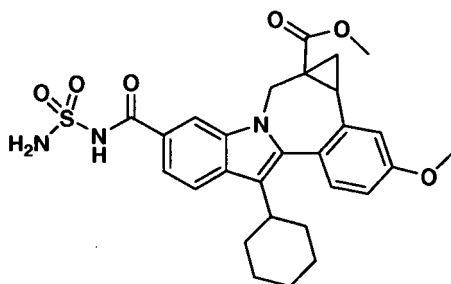
20  
25  
30  
35

Intermedio 37



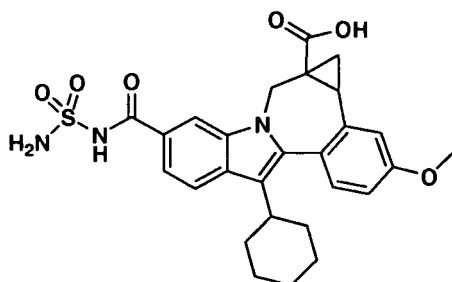
5 *Ácido 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxílico.* Se disolvió 10-((aminosulfonil)carbamoil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxilato de metilo (725 mg, 1,39 mmol) en MeOH/THF (1:1, 16 ml) y se trató con NaOH acuoso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

Intermedio 38



15 *5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-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<sub>2</sub> se le añadió en tres porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (1,93 g, 8,8 mmol). 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]benzazepina-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 3,8 mmol) en DMSO (8 ml) (el matraz se aclaró 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La solución se filtró para recoger los sólidos, y la fase orgánica de las aguas madres se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (~150 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (~50 ml) y salmuera (~50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se agitó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (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, produciendo 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-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. Presente en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropo isómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,56 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

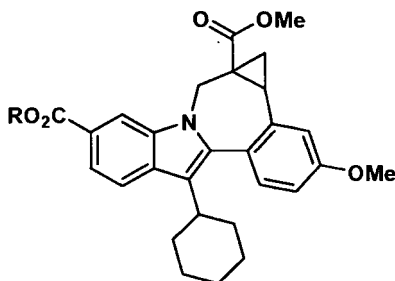
## Intermedio 39



5 *Ácido 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico.* Se disolvió 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-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, se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La solución transparente se neutralizó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se agitó con H<sub>2</sub>O (10 ml) durante 1 h y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al vacío, produciendo ácido 5-((aminosulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-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. Presente en forma de una mezcla 1:1 de rotámeros o atropo isómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 3,51 min, columna B, 4 minutos de gradiente.

Los intermedios 40-44 usan los procedimientos experimentales que se indican a continuación hasta que se indique otra cosa.

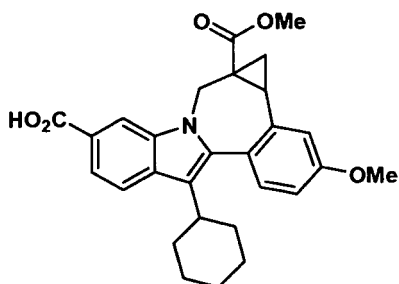
## Intermedio 40



20 Se añadió NaH seco (96 mg, 4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de 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 °C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y después se secó al aire durante una noche, proporcionando 1,15 g de producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en DCM), proporcionando el compuesto de ciclopropilo puro deseado (0,96 g), en forma de un sólido de color blanquecino: CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión.

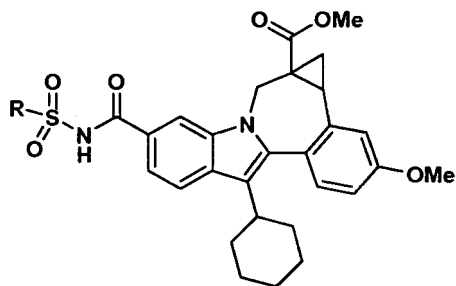
30

Intermedio 41



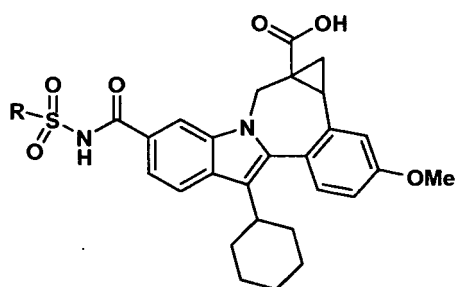
5 El éster terc-butílico (515 mg, 1 mmol) y TFA (5 ml) en DCM anh. (10 ml) se agitó a ta hasta que se completó la hidrólisis (8-12 h). El exceso de TFA y de DCM se evaporó a sequedad, proporcionando el ácido deseado (0,47 g, 100%) en forma de un sólido de color beige claro. CL/EM: Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH+), . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión.

Intermedio 42



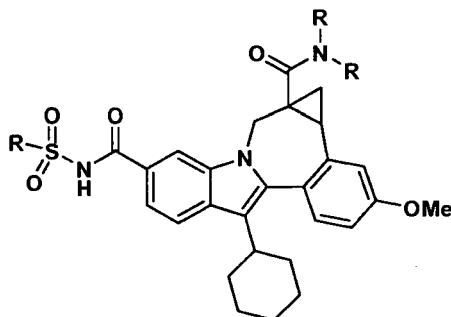
10 Procedimiento general. Una mezcla de ácido (1 equiv.) y carbonildiimidazol (1,5 equiv.) en THF anh. se calentó a 50 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. Después, se añadieron consecutivamente 1 equiv. de sulfamida (R = NR<sub>2</sub>) o sulfonamida (R = alquilo o arilo) y DBU (2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después del tratamiento acuoso ácido, el producto en bruto aislado se purificó por HPLC prep., proporcionando el producto.

Intermedio 43



15 El resto de éster metílico se hidrolizó usando NaOH 1 N en THF-MeOH, proporcionando los ácidos correspondientes.

Intermedio 44

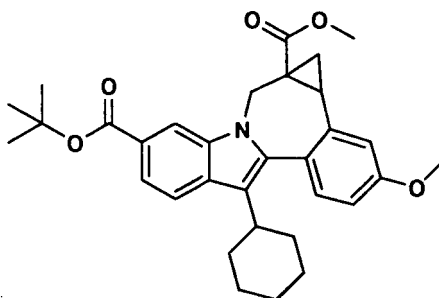


5 Los derivados de ácido (1 equiv.) se combinaron con la amina correspondiente (RRNH, 1,2 equiv.), trietilamina (2-3 equiv.) y TBTU (1,3 equiv.) en DMF anh. y se agitaron a ta durante 1-2 h hasta la finalización del acoplamiento de amida. Los productos en bruto aislados se purificaron por HPLC prep., proporcionando las amidas deseadas.

Los intermedios 45-49 descritos a continuación se analizaron mediante el siguiente procedimiento de CL/EM: Condiciones del análisis: Columna: PHENOMENEX-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+).

10

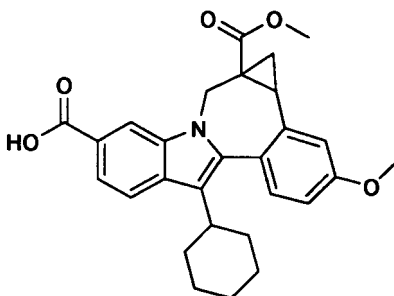
Intermedio 45



éster *terc-butílico* del ácido (+/-)-8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico. CL/EM: Tiempo de retención 3,816 min; m/e 516 (MH+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión.

15

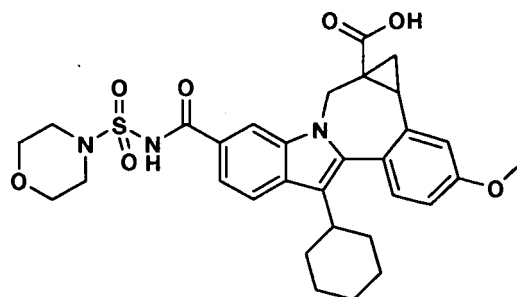
Intermedio 46



Ácido (+/-)-8-ciclohexil-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxílico. Tiempo de retención 2,245 min; m/e 460 (MH+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión.

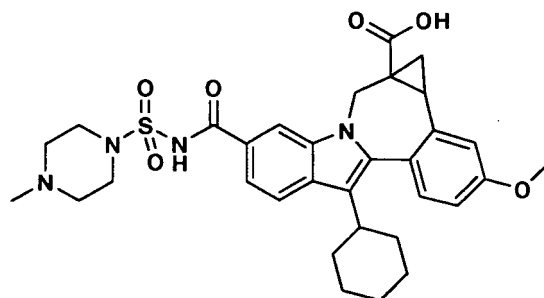
20

Intermedio 47



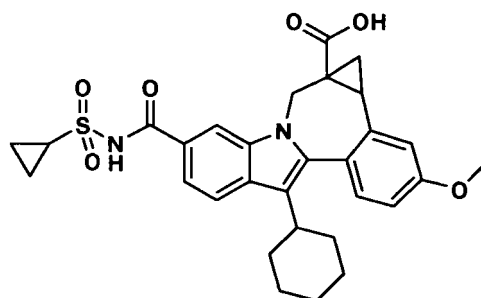
- 5 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(morfolinosulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a-carboxílico. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,968 min; m/e 460 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión.

Intermedio 48



- 10 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a-carboxílico. El producto se purificó por HPLC prep. y se aisló en una forma de sal mono TFA en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 1,687 min; m/e 607 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión.

Intermedio 49

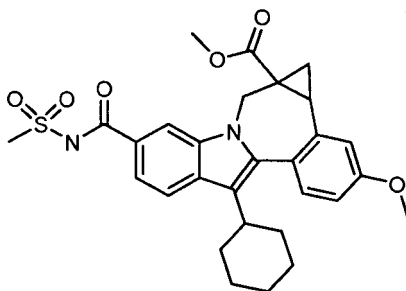


- 15 **Ácido** (+/-)-8-ciclohexil-5-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a-carboxílico. CL/EM: Tiempo de retención: 2,030 min; m/e 549 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Se observó que el producto existía en forma de rotámeros de interconversión.

- 20 Los intermedios 50-60 se analizaron por el siguiente procedimiento de CL/EM: % de B de inicio: 0; % de B final: 100; Tiempo de gradiente: 3 min; Tiempo de detención: 4 min; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220; Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/Ácido trifluoroacético al 0,1%; Columna: XBridge 4,6 x 50 mm S5.

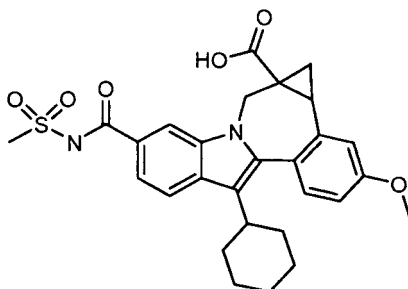


Intermedio 50



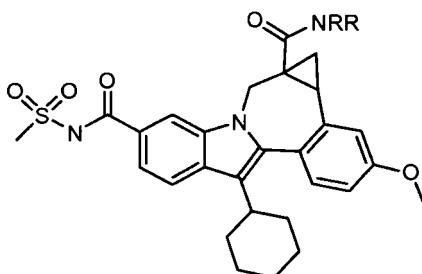
Una mezcla del ácido (1,3 g, 2,83 mmol) y CDI (0,64 g, 3,97 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 50 °C durante 0,5 h, se enfrió y se añadieron metilsulfonamida (0,4 g, 4,2 mmol) y DBU (0,264 ml, 1,77 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N frío (2 x) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se eliminó el disolvente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage 40 M), proporcionando 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 de interconversión. El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (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



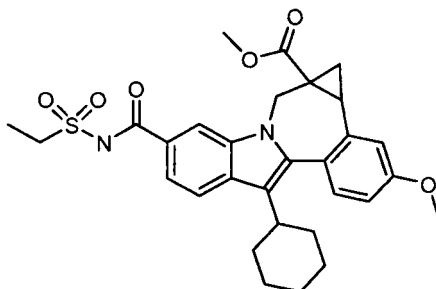
A una solución del éster (1,28 g, 2,4 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (1 N, 12 ml, 12 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N frío y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se eliminó el disolvente al vacío, proporcionando 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 de interconversión (~1/1) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D).

Intermedio 52



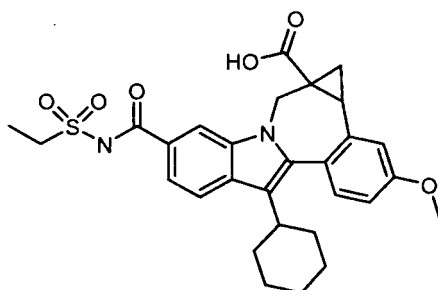
Procedimiento general típico para el acoplamiento amina: A una mezcla del ácido (0,060 g, 0,11 mmol) y una amina secundaria/terciaria que contiene sal del ácido biclorhídrico diamina (0,034 g, 0,17 mmol) en DMC (1,5 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,096 ml, 0,69 mmol) y HBTU (0,065 g, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se diluyó con MeOH y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó por HPLC prep., proporcionando una sal TFA de una amida 1 (0,0378 g, 82%) en forma de una sal TFA que se caracterizó por CL-EM y RMN <sup>1</sup>H.

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).

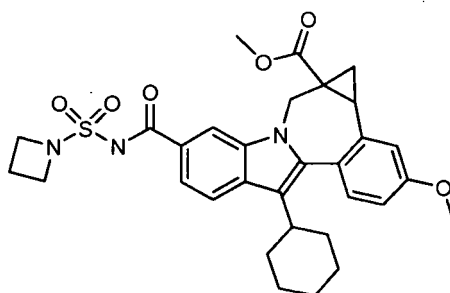
Intermedio 54



5

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

Intermedio 55

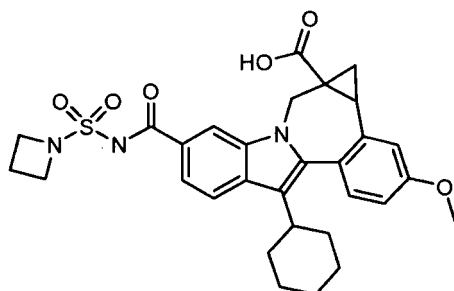


10

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 de interconversión (3/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>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), 2,75-2,97 (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, 1 H), 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).

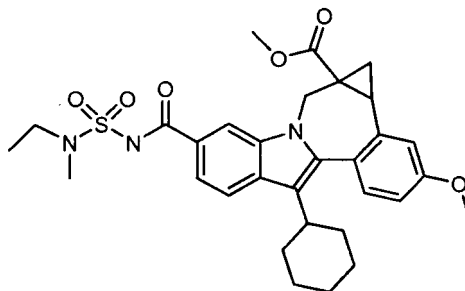
15

Intermedio 56



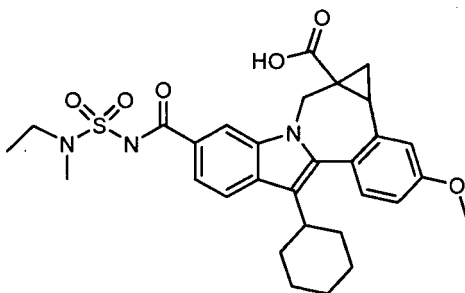
El producto se preparó (0,93 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,51; EM m/z 564 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros de interconversión (~3/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 0,34-0,42 (m, 1 H), 1,15-2,10 (m, 11 H), 2,22-2,38 (m, 2 H), 2,65-2,78 (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, 1 H), 7,86-7,90 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

Intermedio 57



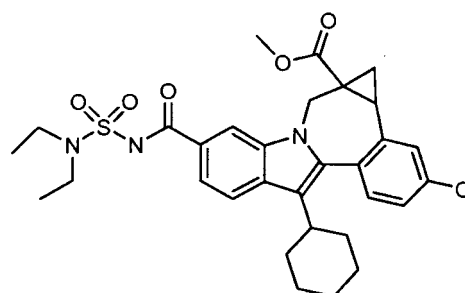
El producto se preparó a partir del ácido (0,109 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,60; EM m/z 580 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros de interconversión (~5/4). El isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 1,16-2,09 (m, 14 H), 2,73-2,93 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,31-3,52 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 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, 1 H), 8,19 (d, J = 1,51 Hz, 1 H).

Intermedio 58



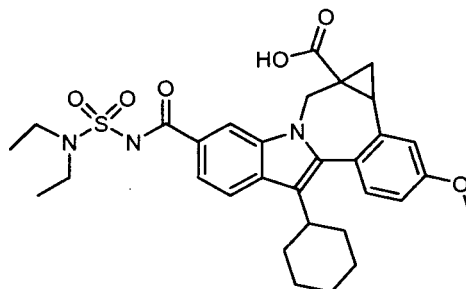
El producto se preparó (0,108 g, 100%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,55; EM m/z 566 (M+H).

Intermedio 59



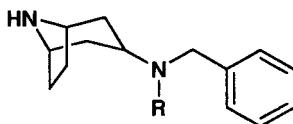
El producto se preparó a partir del ácido (0,127 g, 67%). Tiempo de retención de CL-EM: 3,64; EM m/z 594 (M+H). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros de interconversión: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) ppm 1,11-2,13 (m, 18 H), 2,64 (dd, J = 10,07, 6,80 Hz, 1 H), 2,84-2,96 (m, 1 H), 3,34-3,67 (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).

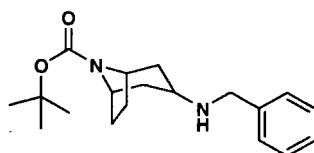
Intermedio 61



5

*Procedimiento general.* A 8,0 mmol (1,802 g) de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1) en 10 ml de THF, en un MFR de 100 ml, se le añadieron 1,1 equivalentes de bencil amina (2), pura, junto con 480  $\mu$ l (~1 equivalente) de ácido acético glacial y 1,3 equivalentes de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla del producto en bruto se evaporó a casi sequedad, se acidificó con HCl 0,5 N y se lavó con éter dietílico. La solución acuosa que contenía el producto en bruto se hizo básica mediante NaOH 1 N, se extrajo en éter dietílico y se evaporó a sequedad. El producto se recogió en metanol y se purificó por HPLC prep. (usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando metanol/agua y tampón de ácido trifluoroacético al 0,1% con una columna Phenomenex Luna, C18, 21 mm x 100 mm, 10  $\mu$ m a un gradiente de B al 0-50% (en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%) y un caudal de 25 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 5-10 minutos), dando el amino tropano terc-butilcarbamato-prottegido (3) en forma de un sólido oleoso (rendimiento del 48-79%). Los datos del análisis por CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una CL analítica Shimadzu/CL Micromass Platform (IEN+) a 220 nm usando el siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex 10  $\mu$ m C18, 4,6 x 30 mm), Sistema de disolvente I (gradiente de B al 0-100%, en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%), en 2 minutos con un 1 minuto de mantenimiento a un caudal de 5 ml/minuto. A 4 mmol de amino tropano (3) se le añadieron 4,8 ml de dicloroetano (DCE) junto con 1,2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se evaporó a casi sequedad, después se diluyó con DCE y se evaporó de nuevo, dando un rendimiento cuantitativo de la sal TFA de amino-tropano (4).

Intermedio 62

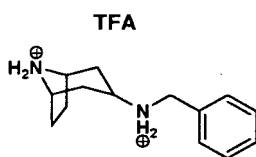


*3-(bencilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo.* RMN  $^1$ H (300 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm: 1,42 (s, 9 H), 1,61 (d, J = 14,64 Hz, 2 H), 1,85-1,94 (m, 2 H), 2,01 (m, 2 H), 2,10-2,18 (m, 2 H), 2,84-2,91 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 4,10 (s a, 2 H), 7,20 (m, 1 H) 7,24-7,32 (m, 4 H). CL/EM: m/z 317,20 (MH $^+$ ), Fr 1,22 min, pureza al 99%.

30

ES 2 397 740 T3

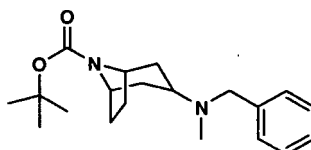
Intermedio 63



*8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina-2,2,2-trifluoroacetato de N-bencilo*. CL/EM:  $m/z$  217,11 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 0,232 min, pureza del 100%.

5

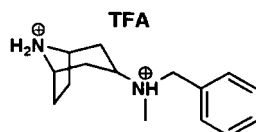
Intermedio 64



*3-(bencil(metil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo*. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 1,41 (s, 9 H), 1,61 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 2,00 (m, 2 H), 2,10-2,18 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,86 (m, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 4,10 (s a, 2 H), 7,25 (m, 5 H). CL/EM:  $m/z$  331,23 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,19 min, pureza del 92,0%.

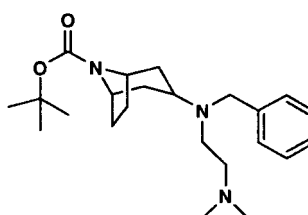
10

Intermedio 65



*N-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina-2,2,2-trifluoroacetato de N-bencilo*. CL/EM:  $m/z$  231,14 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 0,260 min, pureza al 99%.

Intermedio 66

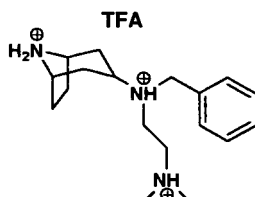


15

*3-(bencil(2-(dimetilamino)etil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo*. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 1,40 (s, 9 H), 1,59 (d, J = 14,64 Hz, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 2,13 (d, J = 7,68 Hz, 2 H), 2,25-2,40 (m, 8 H), 2,89 (m, 3 H), 3,73 (s, 2 H), 4,10 (s a, 2 H), 7,16-7,30 (m, 5 H). CL/EM:  $m/z$  388,21 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,76 min, pureza del 98,3%.

20

Intermedio 67



*N-1-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-N-2,N-2-dimetiletano-1,2-diamina-2,2,2-trifluoroacetato de N-1-bencilo*. CL/EM:  $m/z$

288,21 (MH<sup>+</sup>), Fr 0,505 min, pureza del 90%.

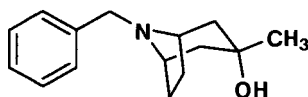
Intermedio 68



5 *Procedimiento general.* En un MFR de 100 ml secado a la llama en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadieron 8,0 mmol (1,722 gramos) de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (1) en 5 ml de THF anhidro. El matraz se enfrió a 0 °C y se gotearon lentamente 1,1 equivalentes del reactivo de litio necesario en la solución de THF. La mezcla se agitó durante 1 hora, momento en el que se añadieron 1,1 equivalentes del reactivo de litio. El matraz se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con hielo-agua. El producto en bruto se evaporó a casi sequedad, se recogió en metanol y se purificó por HPLC prep. (usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando metanol/agua y tampón de ácido trifluoroacético al 0,1% con una columna Phenomenex Luna, C 18, 21 mm x 100 mm, 10 μm a un gradiente de B al 0-50% (en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%) y un caudal de 25 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 5-10 minutos, dando el tropanol bencilo-protégido (2) en forma de un aceite incoloro transparente. Los datos del análisis por CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una CL analítica Shimadzu/CL Micromass Platform (IEN+) a 220 nm usando el siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex 10 μm C18, 4,6 x 30 mm), Sistema de disolvente I (gradiente de B al 0-100%, en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%), en 2 minutos con un 1 minuto de mantenimiento a un caudal de 5 ml/minuto. A tropanol (2) en un MFR de 100 ml equipado con un globo de H<sub>2</sub> se le añadieron 10 ml de metanol junto con una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono. La mezcla heterogénea se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, el producto en bruto se filtró a través de celite y se evaporó a sequedad en el evaporador rotatorio, dando tropanol (3) en forma de un aceite incoloro.

25

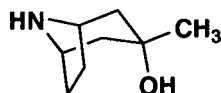
Intermedio 69



8-bencil-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1,08 (s, 3 H), 1,86 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H), 2,22 (m, 2 H), 2,50 (m, 2 H), 3,77 (s a, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 7,40 (m, 5 H). CL/EM: m/z 232,10 (MH<sup>+</sup>), Fr 0,58 min, pureza del 98%; rendimiento aislado del 36%.

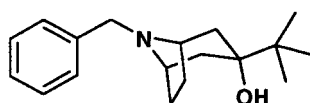
30

Intermedio 70



3-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1,18 (s, 3 H), 1,95 (m, 6 H), 2,47 (m, 2 H), 3,96 (s a, 2 H); rendimiento del 91%.

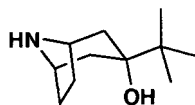
Intermedio 71



35

8-bencil-3-terc-Butil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,81 (s, 9 H), 1,75 (d, J = 15,37 Hz, 2 H), 2,12 (m, 2 H), 2,21 (m, 2 H), 2,56 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 3,82 (s a, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 7,39-7,48 (m, 5 H). CL/EM: m/z 274,19 (MH<sup>+</sup>), Fr 0,99 min, pureza del 98%; rendimiento aislado del 26%.

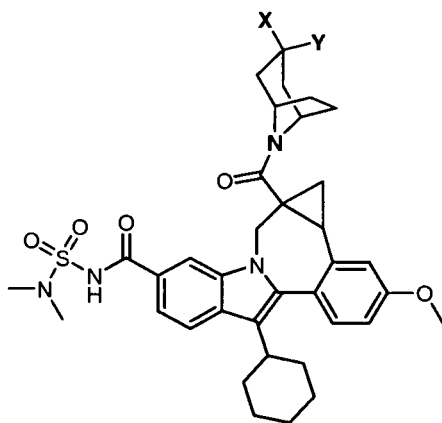
## Intermedio 72



3-*tert*-Butil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,90 (s, 9 H), 1,77 (d, J = 15,37 Hz, 2 H), 1,92-2,06 (m, 2 H), 2,19 (dd, J = 15,74, 3,66 Hz, 3 H), 2,44-2,56 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H); rendimiento del 95%.

5

## Intermedio 73



10

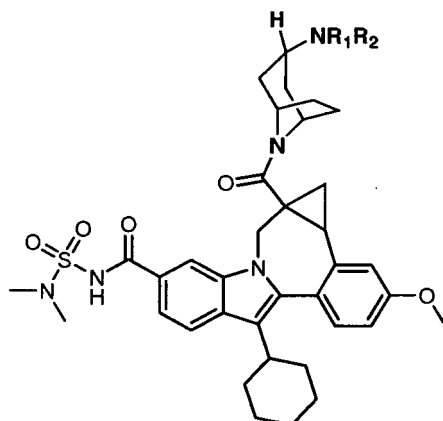
15

20

25

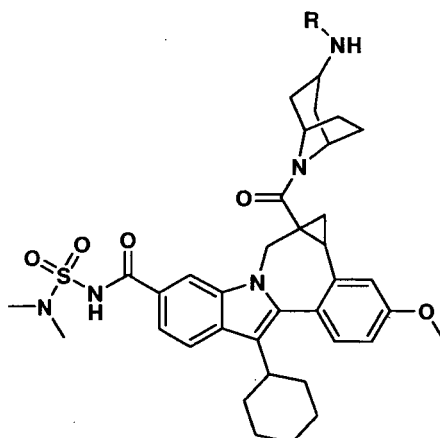
*Procedimiento general.* A una solución 0,10 mmol de ácido carboxílico en 1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra (DMF) en un vial de 2 dram equipado con un tapón de rosca revestido con Teflon™ se le añadieron 0,3 mmol (3 equiv.) de trietilamina pura, 0,3 mmol (3 equiv.) de Tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-Tetrametiluronio (TBTU) en 1,0 ml de DMF anhidra seguido de la adición de 0,2 mmol (2 equiv.) de 8-azabicyclo[3.2.1]octanos en 1,0 ml de DMF anhidra. La reacción se agitó en un mezclador VWR Vortex-Genie 2 durante una noche a temperatura ambiente. Después, los volúmenes de reacción se redujeron en un Savant Speedvac y los productos en bruto se recogieron en 1,2 ml de metanol y se purificaron usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando metanol/agua y tampón de ácido trifluoroacético al 0,1% con una columna Phenomenex Luna, C18, 21 mm x 100 mm, 10 μm a un gradiente de B al 40-100% (en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%) y un caudal de 25 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 5-10 minutos, dando 8-azabicyclo-carboxamidas en forma de sólidos amorfos de color amarillo (rendimiento del 75%-80%). Los datos del análisis por CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una CL analítica Shimadzu/CL Micromass Platform (IEN+) a 220 nm usando el siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex 10 μm C 18, 4,6 x 30 mm), Sistema de disolvente I (gradiente de B al 0-100%, en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%), en 2 minutos con un 1 minuto de mantenimiento a un caudal de 5 ml/minuto.

Intermedio 74



5 *Procedimiento general.* Se realizó una síntesis alternativa usando ácido indol carboxílico, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona disponible en el mercado (2) y TBTU en DMF con las condiciones que se han mencionado anteriormente. Esto se siguió de aminación reductora de cetona usando las condiciones que se han usado anteriormente, dando también la amina exocíclica.

Intermedio 75



10 *Procedimiento general.* A una solución 0,075 mmol de bencil amina en 5 ml de metanol en un MFR de 50 ml equipado con un globo de hidrógeno se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono. La mezcla heterogénea se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo y el producto en bruto se evaporó a sequedad en el evaporador rotatorio. Los productos en bruto se recogieron en 1,2 ml de metanol y se purificaron usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando metanol/agua y tampón de ácido trifluoroacético al 0,1% con una columna Phenomenex Luna, C 18, 21 mm x 100 mm, 10 µm a un gradiente de B al 40-100% (en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%) y un caudal de 25 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 5-10 minutos, dando des-bencil-3-amino-tropanos en forma de sólidos amorfos de color amarillo (rendimiento del 90%-95%). Los datos del análisis por CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una CL analítica Shimadzu/CL Micromass Platform (IEN+) a 220 nm usando el siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex 10 µm C18, 4,6 x 30 mm), Sistema de disolvente I (gradiente de B al 0-100%, en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%), en 2 minutos con un 1 minuto de mantenimiento a un caudal de 5 ml/minuto.

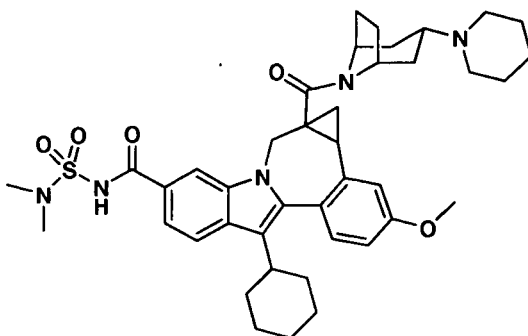
15

20

25

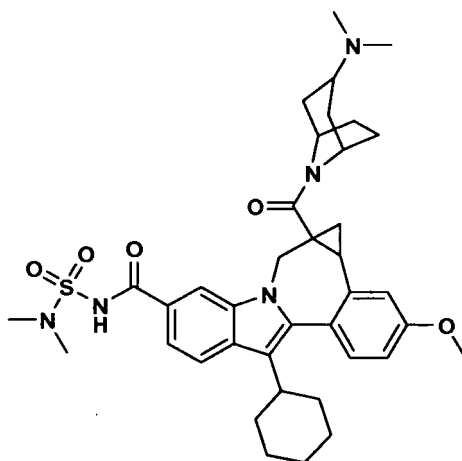


## Ejemplo 1



8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((3-(1-piperidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. A una solución agitada de ácido 8-ciclohexil-5-(((dimetilamino)sulfonyl)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), 3-(piperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (56 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,15 ml) en DMF (1,5 ml) se le añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo 8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((3-(1-piperidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (56 mg, 0,077 mmol, 53%) en forma de un sólido de color blanco. Presente en forma de una mezcla ~1:6 de rotámeros o atropo isómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,01-0,08 (m, 0,15H), 1,09-3,88 (m, 32,85H), 3,54 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,93-4,17 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,77 (d, J = 15,4 Hz, 0,15H), 5,12 (d, J = 15,4 Hz, 0,85H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,15H), 7,04 (d, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,85H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 0,85H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 0,15H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 8,10 (s, 0,85H), 8,15 (s, 0,15H). CLEM: m/e 726 (M-H)<sup>+</sup>, tiempo de ret. 2,53 min, columna A, 4 minutos de gradiente.

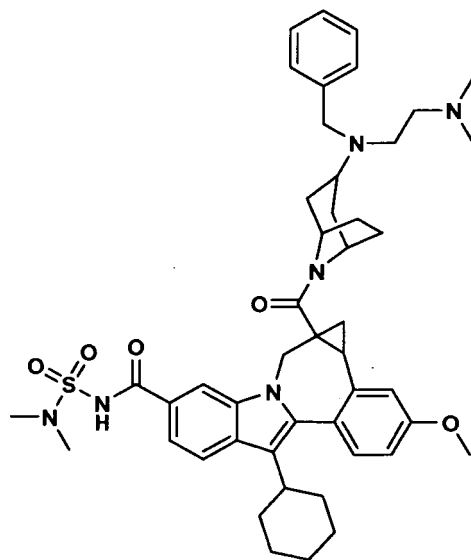
## Ejemplo 2



8-ciclohexil-1a-((3-(dimetilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,17 (m, 0,3 H), 0,42 (m, 0,3 H), 1,07 (m, 0,7 H), 1,23-1,32 (m, 2,7 H), 1,43 (m, 4 H), 1,58 (m, 1 H), 1,77 (m, 3H), 1,91-2,05 (m, 6 H), 2,51-2,70 (m, 2 H), 2,81 (m, 6 H), 2,95 (m, 2 H), 2,99 (s, 6 H), 3,52 (m, 1 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,89 (m, 3 H), 4,14-4,29 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 5,06 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,11-7,17 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,85-7,96 (m, 1,7 H), 8,09 (s, 0,3 H). CL/EM: m/z 688,33 (MH<sup>+</sup>), Fr 1,76 min, pureza del 97,6%.

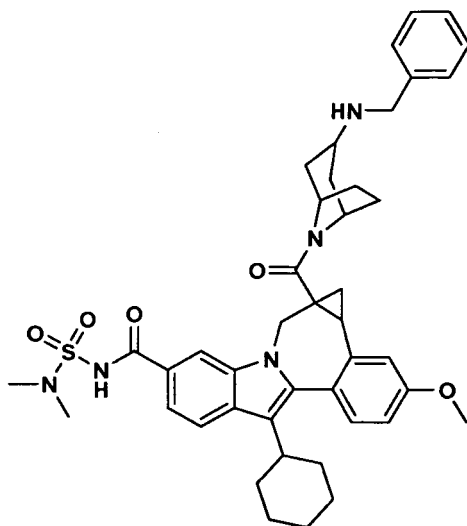
25

## Ejemplo 3



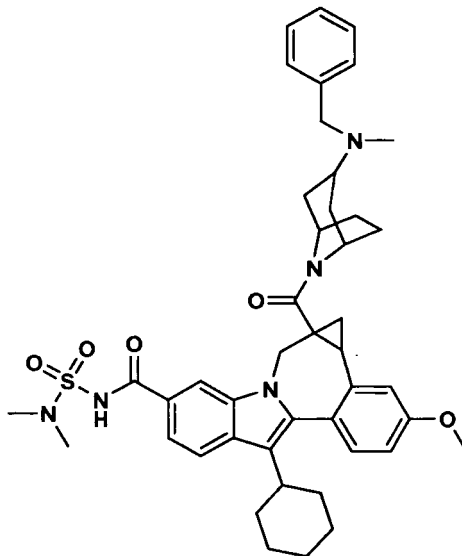
5 *1a-((3-(benzil(2-(dimetilamino)etil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,09 (m, 0,25 H), 0,81-0,96 (m, 1 H), 1,15 (t, *J* = 7,01 Hz, 2 H), 1,23 (m, 2 H), 1,37 (m, 3 H), 1,50 (m, 1,75 H), 1,57 (m, 1 H), 1,72 (m, 3H), 1,92 (m, 6 H), 2,59 (m, 6 H), 2,77 (m, 2 H), 2,92 (m, 6 H), 2,94 (m, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,69-3,75 (m, 1 H), 3,81 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 5,05 (d, *J* = 15,26, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 7,00-7,06 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,20-7,29 (m, 5 H), 7,37-7,53 (m, 1 H), 7,80-7,89 (m, 1,75 H), 8,02 (s, 0,25 H). CL/EM: *m/z* 822,34 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,92 min, pureza del 96,3%.

## 10 Ejemplo 4



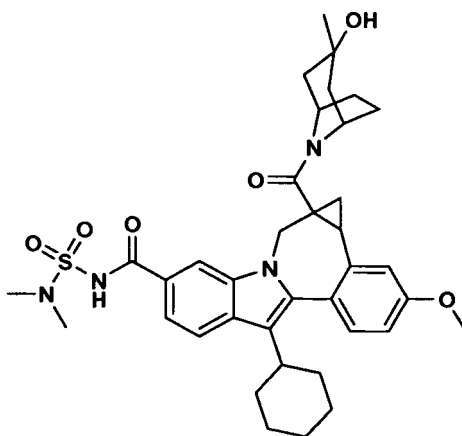
15 *1a-((3-(benzilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,24 (m, 0,25 H), 0,99 (m, 1 H), 1,18 (m, 3 H), 1,37 (m, 4,75 H), 1,52 (m, 2 H), 1,72 (m, 3H), 1,93 (m, 6 H), 2,36-2,52 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,91 (s, 6 H), 3,04 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,82 (m, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,38 (m, 5 H), 7,50 (m, 1 H), 7,82 (m, 1,75 H), 8,01 (s, 0,25 H). CL/EM: *m/z* 750,35 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,85 min, pureza del 98,2%.

## Ejemplo 5



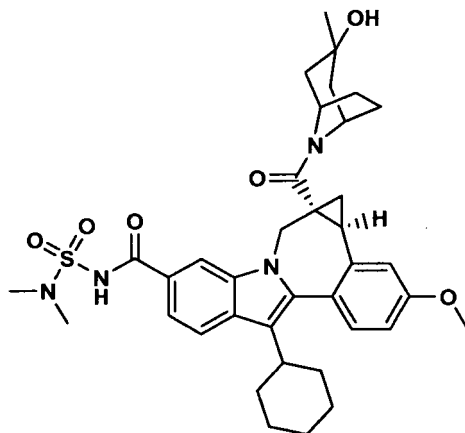
5 *1a-((3-(bencil(metil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,22 (m, 0,25 H), 1,26 (m, 4 H), 1,42 (m, 4 H), 1,59 (m, 1,75 H), 1,76 (m, 4 H), 2,01 (m, 7 H), 2,62 (m, 4 H), 2,82 (m, 1 H), 2,94 (s, 6 H), 3,59 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 3,86 (m, 3 H), 4,16 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,27 (m, 5 H), 7,40 (m, 1 H), 7,70 (m, 1,75 H), 7,91 (s, 0,25 H). CL/EM: *m/z* 764,21 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,86 min, pureza del 98,4%.

## Ejemplo 6



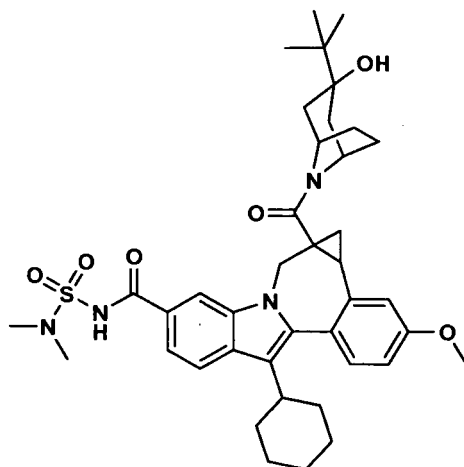
10  
15 *Rac-(1aR,12bS)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-1a-((3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: -0,03 (m, 0,25 H), 0,10 (m, 0,25 H), 0,71 (m, 0,75 H), 0,93 (m, 1 H), 1,07 (m, 0,75 H), 1,15-1,31 (m, 3 H), 1,33-1,45 (m, 3 H), 1,53-1,60 (m, 3 H), 1,66 (m, 1 H), 1,77 (m, 3 H), 1,93 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 2,06 (m, 2 H), 2,56-2,79 (m, 1 H), 2,98 (m, 6 H), 3,51 (m, 1 H), 3,87-3,96 (m, 3 H), 4,07-4,18 (m, 1 H), 4,30-4,37 (m, 1 H), 4,59-4,77 (m, 1 H), 5,09 (m, 1H), 6,99 (m, 1 H), 7,11-7,20 (m, 1 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,51-7,60 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,91 (s, 0,75 H), 8,08 (s, 0,25 H). CL/EM: *m/z* 675,21 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 2,04 min, pureza del 100%.

## Ejemplo 7



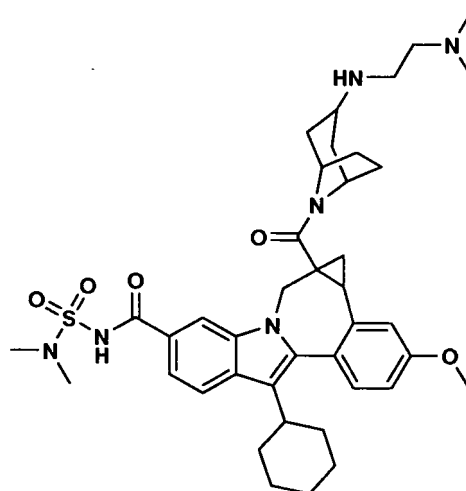
5 (1aR, 12bS)-8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-1a-((3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il) carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: -0,03 (m, 0,25 H), 0,08 (m, 0,25 H), 0,72 (m, 0,75 H), 0,93 (m, 1 H), 1,07 (m, 0,75 H), 1,15 (m, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,31 (m, 1 H), 1,36-1,45 (m, 3 H), 1,53-1,60 (m, 3 H), 1,66 (m, 1 H), 1,77 (m, 3 H), 1,93 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 2,06 (m, 2 H), 2,56-2,79 (m, 1 H), 2,98 (m, 6 H), 3,51 (m, 1 H), 3,87 (m, 3 H), 4,07-4,18 (m, 1 H), 4,30-4,37 (m, 1 H), 4,59-4,77 (m, 1 H), 5,03 (m, 1H), 6,97 (m, 1 H), 7,12 -7,16 (m, 1 H), 7,22-7,29 (m, 1 H), 7,50-7,60 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,88 (s, 0,75 H), 8,07 (s, 0,25 H). CL/EM: m/z 675,18 (MH<sup>+</sup>), Fr 2,03 min, pureza del 97,3%.

## 10 Ejemplo 8



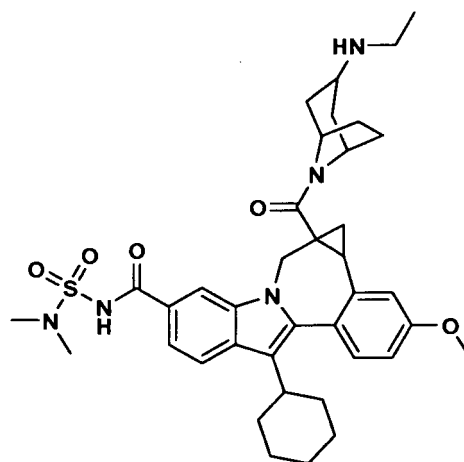
15 8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonil)-1a-((3-hidroxi-3-terc-butil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: -0,38 (m, 0,25 H), 0,13 (m, 0,25 H), 0,69-0,95 (m, 9 H), 1,06 (m, 1 H), 1,28 (m, 3,75 H), 1,42 (m, 3,75 H), 1,55 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 2,19-2,41 (m, 2 H), 2,58-2,80 (m, 1 H), 2,98 (m, 6 H), 3,52 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,87 (m, 3 H), 4,01-4,14 (m, 1 H), 4,41-4,56 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 5,01-5,14 (m, 1H), 6,98 (m, 1 H), 7,09 -7,31 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,82-7,90 (m, 1,75 H), 8,07 (s, 0,25 H). CL/EM: m/z 717,09 (MH<sup>+</sup>), Fr 2,18 min, pureza del 96,3%.

## Ejemplo 9



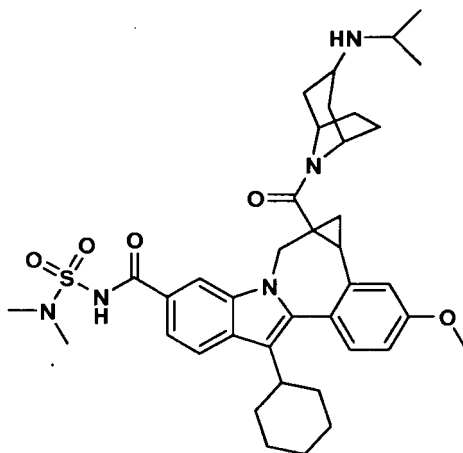
5 *8-Ciclohexil-1a-((3-((2-(dimetilamino)etil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida*. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1,18 (t, J = 5,50 Hz, 2 H), 1,23 (m, 2 H), 1,41 (m, 3 H), 1,68 (m, 2 H), 1,78 (m, 3 H), 1,87 (m, 1 H), 1,97 (m, 3 H), 2,06 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,66 (s, 6 H), 2,84 (s, 6 H), 2,91 (m, 1 H), 3,22 (m, 4 H), 3,36 (m, 1 H), 3,38-3,44 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,44 (m, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H), 7,12-7,19 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 8,55 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,85 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,85 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H). CL/EM: *m/z* 731,30 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,72 min, pureza del 95,2%.

## 10 Ejemplo 10



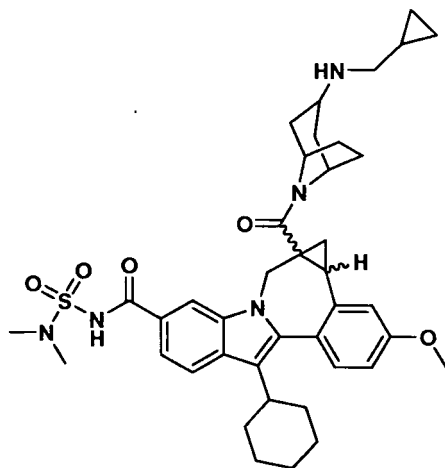
15 *8-Ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-1a-((3-(etilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida*. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,17 (m, 0,25 H), 1,29 (m, 6 H), 1,47 (m, 5 H), 1,64 (m, 1,75 H), 1,82 (m, 3 H), 1,97-2,19 (m, 5 H), 2,38-2,51 (m, 1H), 2,68 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 3,02 (m, 6 H), 3,09 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,91 (m, 3 H), 4,19 (m, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 7,03-7,15 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,57-7,64 (m, 1 H), 7,94 (m, 1,75 H), 8,10 (s, 0,25 H). CL/EM: *m/z* 688,23 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,79 min, pureza del 98,7%.

## Ejemplo 11



5 *8-ciclohexil-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1a-((3-(isopropilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,13 (m, 0,25 H), 1,21 (m, 9 H), 1,33-1,45 (m, 4 H), 1,55 (m, 1,75 H), 1,75 (m, 3 H), 1,89-2,06 (m, 6 H), 2,33 (m, 1H), 2,47 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,94 (m, 6 H), 3,11 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,84 (m, 3 H), 4,15 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 5,06 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,10-7,16 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,85 (m, 1,75 H), 8,03 (s, 0,25 H). CL/EM: *m/z* 702,15 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,78 min, pureza del 95,6%.

## Ejemplo 12

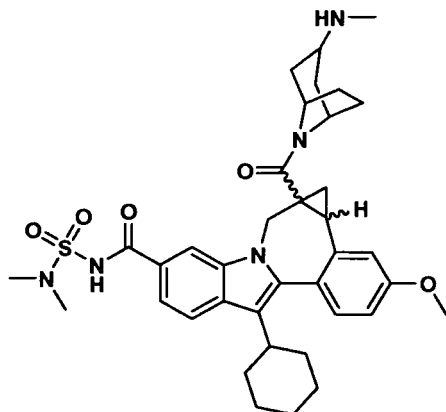


10 *Rac-(1aR,12bS)-8-ciclohexil-1a-((3-((ciclopropilmetil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-((dimetilamino)sulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.* Se recogió ciclopropilmetilamino-5-carboxamida (1) en 1,2 ml de acetonitrilo y se purificó usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando acetonitrilo/agua y tampón de acetato amónico al 0,1% con una columna Xbridge  
 15 HPLC al 10%/acetato amónico al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = acetonitrilo de calidad para HPLC al 90%/acetato amónico al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%) y un caudal de 40 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 10 minutos, dando los Isómeros A y B. Los datos del análisis por CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una CL analítica Shimadzu/CL Micromass Platform (IEN<sup>+</sup>) a 220 nm usando el  
 20 siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex 10 μm C 18, 4,6 x 30 mm), Sistema de disolvente I (gradiente de B al 0-100%, en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%), en 2 minutos con un 1 minuto de mantenimiento a un caudal de 5 ml/minuto. Isómero A:  
 25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,36 (m, 2 H), 0,64 (m, 2 H), 0,95 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,32 (m, 2 H), 1,46 (m, 5 H), 1,65 (m, 1 H), 1,80 (m, 3 H), 1,91-1,98 (m, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 2,14 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,84-2,93 (m, 6 H), 2,98 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,86-3,91 (m, 3 H), 4,17 (m, 1 H), 4,46-4,58 (m, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 6,96-7,01 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,55 Hz, 1 H), 7,75-7,84 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H). CL/EM: *m/z* 714,33 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,82 min, pureza del

99,0%. Isómero B: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,38 (m, 1 H), 0,49 (m, 1 H), 0,67 (m, 2 H), 0,86 (m, 1 H), 0,93 (m, 1 H), 1,11 (m, 2 H), 1,24 (m, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 1,65 (m, 7 H), 1,80 (m, 1 H), 1,91-1,98 (m, 2 H), 2,29 (m, 3 H), 2,48 (m, 1 H), 2,67 (m, 3 H), 2,81 (m, 6 H), 3,43 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,84 (m, 3 H), 4,35 4,50 (m, 3 H), 6,97 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H). CL/EM: *m/z* 714,34 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,81 min, pureza del 98,3%.

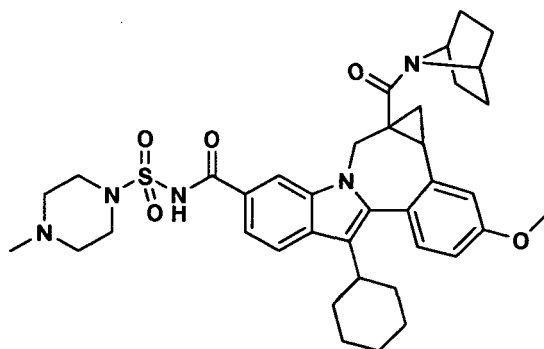
5

### Ejemplo 13



*Rac*-(1*aR*,12*bS*)-8-ciclohexil-*N*-((dimetilamino)sulfonil)-11-metoxi-1*a*-((3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-5-carboxamida. Se recogió 3-metilamino-5-carboxamida (1) en 1,2 ml de acetonitrilo y se purificó usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando acetonitrilo/agua y tampón de acetato amónico al 0,1% con una columna Xbridge PREP OBD, C 18, 30 mm x 100 mm, 5 μm a un gradiente de B al 30-100% (en el que A = acetonitrilo de calidad para HPLC al 10%/acetato amónico al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = acetonitrilo de calidad para HPLC al 90%/acetato amónico al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%) y un caudal de 40 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 10 minutos, dando los Isómeros A y B. Los datos del análisis por CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una CL analítica Shimadzu/CL Micromass Platform (IEN+) a 220 nm usando el siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex 10 μm C18, 4,6 x 30 mm), Sistema de disolvente I (gradiente de B al 0-100%, en el que A = metanol de calidad para HPLC al 10%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 90% y B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%), en 2 minutos con un 1 minuto de mantenimiento a un caudal de 5 ml/minuto. Isómero A: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1,22 (m, 1 H), 1,30 (m, 1 H), 1,46 (m, 5 H), 1,67 (m, 1 H), 1,78 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,10-2,19 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,62 (m, 3 H), 2,84 (m, 6 H), 2,96 (m, 1 H), 3,58 (d, J = 14,34 Hz, 1 H), 3,86 (m, 3 H), 4,42-4,56 (m, 1 H), 5,09 (d, J = 16,48 Hz, 1 H), 6,93-7,03 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H). CL/EM: *m/z* 674,24 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,79 min, pureza del 98%. Isómero B: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,89 (m, 1 H), 0,98 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 1,31 (m, 2 H), 1,48 (m, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,69 (m, 4 H), 1,89 (s, 3 H), 2,01 (m, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,86 (m, 6 H), 3,59 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,35-4,41 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H). CL/EM: *m/z* 674,23 (MH<sup>+</sup>), *Fr* 1,78 min, pureza del 98%.

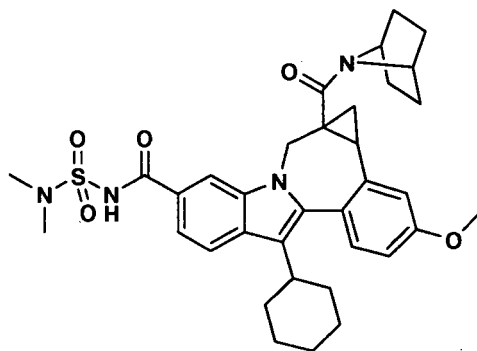
### 30 Ejemplo 14



(+/-)-8-ciclohexil-*N*-(4-metilpiperazin-1-il sulfonil)-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidro-11-metoxi-1*a*-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-

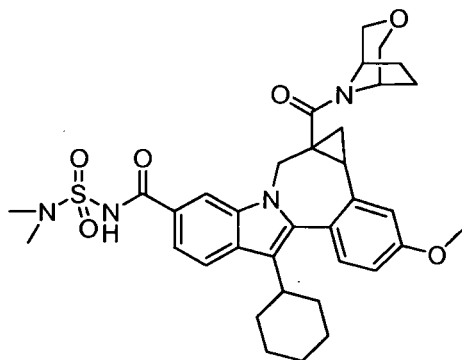
carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. El compuesto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de sal mono TFA en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 2,875 min; m/e 686 (MH+). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros de interconversión por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0,25-0,34 (m, 1 H), 1,08-1,30 (m, 3 H), 1,30-1,46 (m, 3 H), 1,45-1,69 (m, 4 H), 1,69-1,87 (m, 3 H), 1,85-2,15 (m, 4 H), 2,23-2,36 (m, 1 H), 2,47-2,60 (m, 1 H), 2,76-2,90 (m, 4 H), 2,90-3,14 (m, 3 H), 3,45-3,75 (m, 5 H), 3,85-3,93 (m, 3 H), 4,01-4,24 (m, 2 H), 4,30-4,47 (m, 1 H), 4,70-4,81 (m, 1 H), 5,11-5,24 (m, 1 H), 6,91-7,02 (m, 1 H), 7,07-7,15 (m, 1 H), 7,26-7,35 (m, 1 H), 7,53-7,63 (m, 1 H), 7,83-7,89 (m, 1 H), 7,89-7,98 (m, 1 H).

#### Ejemplo 15



10 (+/-)-8-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. El compuesto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 2,113 min; m/e 631 (MH+). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros de interconversión por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1,13-1,21 (m, 2 H), 1,21-1,31 (m, 3 H), 1,33-1,47 (m, 3 H), 1,50-1,66 (m, 3 H), 1,72-1,84 (m, J = 10,32, 10,32 Hz, 3 H), 1,88-2,15 (m, 4 H), 2,29-2,37 (m, 1 H), 2,51-2,60 (m, J = 9,06 Hz, 1 H), 2,74-2,88 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 3,03-3,08 (m, 6 H), 3,55-3,61 (m, J = 15,36 Hz, 1 H), 3,87-3,91 (m, 3 H), 4,14-4,21 (m, J = 14,60 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 14,60 Hz, 1 H), 5,17-5,24 (m, J = 15,11 Hz, 1 H), 6,91-7,01 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,46-7,57 (m, J = 3,78 Hz, 1 H), 7,83-7,99 (m, 2 H), 9,16 (s, 1 H).

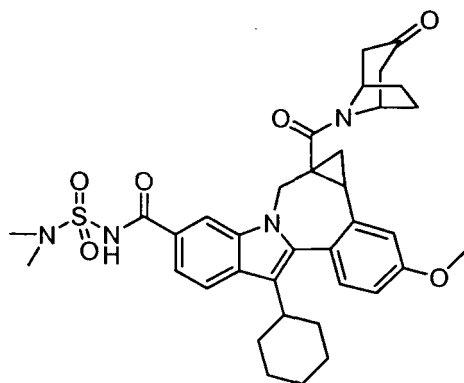
#### Ejemplo 16



20 (+/-)-8-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. El compuesto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 3,951 min; m/e 647 (MH+). Se observó que el compuesto existía en forma de rotámeros de interconversión por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0,91-1,07 (m, 1 H), 1,10-1,62 (m, 7 H), 1,69-1,85 (m, J = 10,83 Hz, 2 H), 1,85-2,25 (m, 5 H), 2,52-2,70 (m, 1 H), 2,70-3,12 (m, 6 H), 3,15-3,53 (m, 3 H), 3,61 (d, J = 15,36 Hz, 1 H), 3,65-3,74 (m, 1 H), 3,84-3,94 (m, 2 H), 4,05-4,17 (m, 1 H), 4,32-4,45 (m, 1 H), 4,76 (d, J = 14,60 Hz, 1 H), 5,18 (d, J = 15,11 Hz, 1 H), 5,31-5,57 (m, 2 H), 6,90-7,14 (m, 2 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 7,45-7,60 (m, J = 8,56, 1,26 Hz, 1 H), 7,82-8,02 (m, 2 H), 9,10-9,30 (m, 1 H).

#### Ejemplo 17

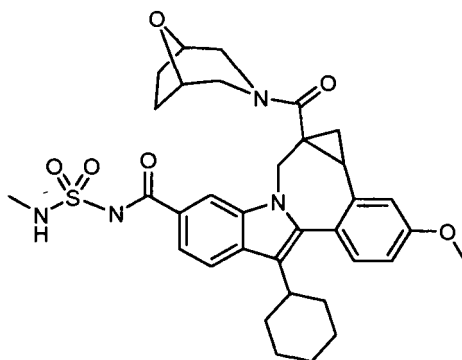




(+/-)-8-ciclohexil-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida. El compuesto se purificó por HPLC prep. y se aisló en forma de un sólido de color beige. CL/EM: Tiempo de retención: 2,002 min; m/e 659 (MH<sup>+</sup>). Se observó que el

5 compuesto existía en forma de rotámeros de interconversión por RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 1,13-1,62 (m, 6 H), 1,69-1,86 (m, J = 10,68 Hz, 2 H), 1,86-2,27 (m, 6 H), 2,30-2,59 (m, J = 9,92, 6,26 Hz, 2 H), 2,59-2,72 (m, J = 9,31, 5,34 Hz, 1 H), 2,71-3,00 (m, 3 H), 2,99-3,09 (m, 6 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 3,60-3,71 (m, J = 15,26 Hz, 1 H), 3,84-3,93 (m, 3 H), 4,12-4,26 (m, J = 14,95 Hz, 1 H), 4,72-4,88 (m, J = 14,34 Hz, 1 H), 5,04-5,37 (m, 2 H), 6,90-7,15 (m, 2 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,43-7,56 (m, 1 H), 7,82-8,02 (m, 2 H), 8,99-9,21 (m, 1 H).

#### 10 Ejemplo 18



Una solución del ácido (60,1 mg, 0,11 mmol) y 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (18 mg, 0,12 mmol), diisopropil etil amina (0,10 ml), y TBTU ( 53 mg, 0,17 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó durante 18 h a 22 °C y se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, 56%). IEN-EM m/z 647

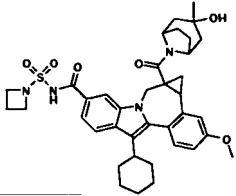
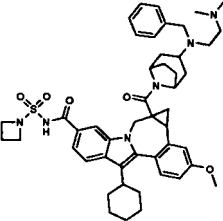
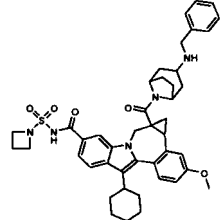
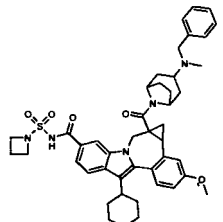
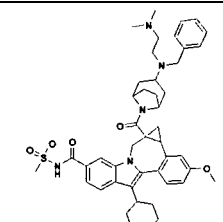
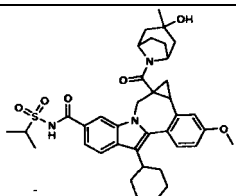
15 (MH<sup>+</sup>), RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) 8 1,18-2,21 (m, 16 H) 2,81-2,93 (m, 1 H) 2,96-3,01 (m, 1 H) 3,02-3,06 (m, 6 H) 3,23-3,31 (m, 1 H) 3,36 -3,74 (m, 4 H) 3,89-3,94 (m, 3 H) 4,12-4,46 (m, 2 H) 5,04-5,21 (m, 1 H) 6,99-7,05 (m, 1 H) 7,13-7,25 (m, 1 H) 7,28-7,38 (m, 1 H) 7,56-7,66 (m, 1 H) 7,86-7,94 (m, 1 H) 7,95-8,16 (m, 1 H).

Los procedimientos generales que se muestran a continuación pertenecen a los procedimientos experimentales que siguen hasta que se indique otra cosa. El ácido (0,055 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF seca y se siguió de la

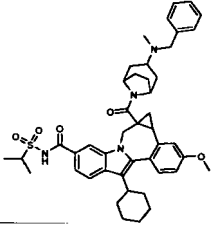
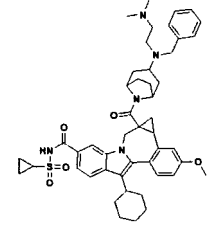
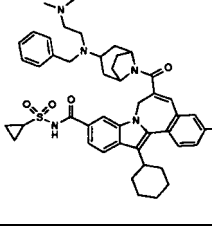
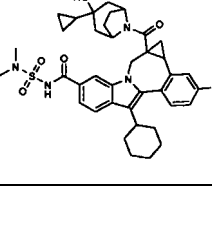
20 adición de HATU (0,083 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,083, 1,5 equiv.). La solución se agitó durante 2 minutos y se añadió en amina ponderada previamente (0,083 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 h y se purificó por HPLC prep. Procedimientos de gradiente por HPLC: Procedimiento A: Columna: Agilent SB CN 4,6 x 100 mm 3,5 μm; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH 10 mM, ACN; Procedimiento B: Columna: Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm 5 μm C18; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH 10 mM, ACN; Procedimiento C: Columna:

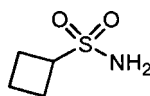
25 Waters x-Bridge C18 150 x 4,6 mm 5 micrómetros; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH 10 mM, ACN; Procedimiento D: Columna: Waters Xbridge 2,1 x 50 mm 5 μm C18; fase móvil: agua, NH<sub>4</sub>OH 10 mM, ACN.

ES 2 397 740 T3

Estructura	Tiempo de ret. de HPLC [min]	Pureza por HPLC [%]	Masa de EM informada	Procedimiento de HPLC
	8,42	98,5	687,22	Procedimiento C
	10,74	92,4	833,43	Procedimiento C
	10,23	97,6	762,33	Procedimiento C
	10,08	98,8	776,27	Procedimiento C
	2,7	94,7	792,49	Procedimiento D
	8,16	100	674,21	Procedimiento D

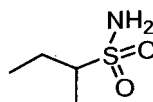
(continuación)

Estructura	Tiempo de ret. de HPLC [min]	Pureza por HPLC [%]	Masa de EM informada	Procedimiento de HPLC
	7,56	100	763,33	Procedimiento D
	2,78	90,4	818,46	Procedimiento D
	2,93	100	803,43	Procedimiento D
	2,87	100,0	701,43	Procedimiento D

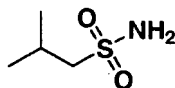


- 5 En un MFR de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadieron bromociclobutano (3,49 ml, 37,0 mmol) y 70 ml de éter dietílico. El matraz se enfrió a -78 °C (baño de acetona/hielo seco). Después, a esta solución se le añadieron, mediante una jeringa, 2,0 equiv. de una solución 1,7 M de terc-butil litio (43,6 ml, 74,1 mmol). La mezcla se agitó durante 60 minutos, y después se canuló en un matraz de 500 ml que contenía cloruro de sulfurilo (6,00 ml, 74,1 mmol) en 30 ml de éter dietílico a -78 °C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente durante una noche.
- 10 La mezcla de color blanco se diluyó con 40 ml de éter dietílico, se filtró y se apartó. Un MFR de 3 bocas de 500 ml equipado con una barra de agitación y THF seco (10 ml) se enfrió a -65 °C con la ayuda de un baño de hielo seco/isopropanol y se roció lentamente amoniaco gaseoso en el matraz. Después, se añadió por goteo cloruro de ciclobutanofosfonilo sintetizado previamente (5,2 g, 33,6 mmol) mediante una jeringa (mezcla en bruto en ~200 ml de éter/THF). El rociado de gas amoniaco continuó durante 5 minutos más. La mezcla se mantuvo a -65 °C durante 4
- 15 horas y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 100 ml de THF. El disolvente se evaporó, dando 2,1 g de la sulfonamida deseada (rendimiento del 46%) en forma de un sólido oleoso de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ ppm 1,81-1,89 (m, 2 H), 2,16-2,22 (m, 2 H), 2,23-2,31 (m, 2 H), 3,66-3,74 (m, 1 H), 6,68 (s, 2 H).

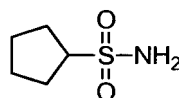
ES 2 397 740 T3



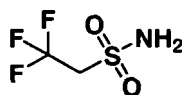
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 0,94 (m, 3 H), 1,20 (m, 3 H), 1,30-1,45 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,76 (m, 1H), 6,59 (s, 2 H).



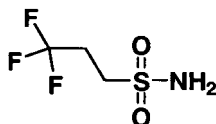
5 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 1,02 (d, J = 6,95 Hz, 6 H), 2,11 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 6,22 Hz, 2 H), 6,71 (s, 2 H).



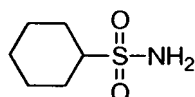
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 1,51-1,66 (m, 4 H), 1,86 (m, 4 H), 3,37 (m, 1 H), 6,65 (s, 2 H).



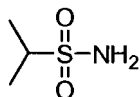
10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 4,24 (m, 2 H), 7,46 (s, 2 H).



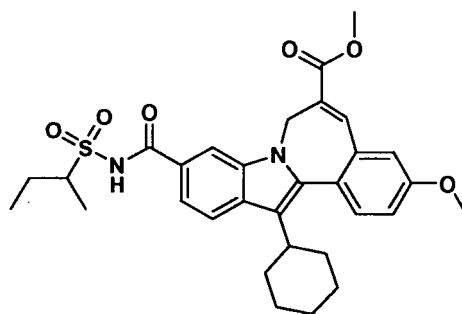
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 2,70 (m, 2H), 3,20 (m, 2 H), 7,01 (s, 2 H).



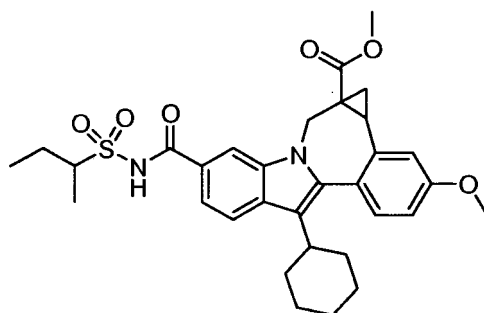
15 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6):  $\delta$  ppm 1,07-1,17 (m, 1H), 1,22-1,38 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,68-2,77 (m, 1 H), 6,57 (s, 2 H).



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

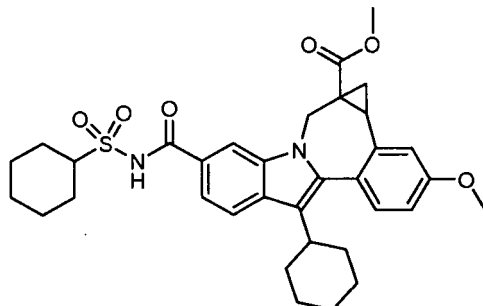


10-((*sec*-butilsulfonyl)carbamoyl)-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepina-6-carboxilato de metilo. En un matraz de fondo redondo (MFR) de 100 ml se añadieron ácido carboxílico 1 (575 mg, 1,291 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (460 mg, 2,84 mmol) en THF (15 ml), dando una solución de color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



5-((*sec*-butilsulfonyl)carbamoyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxilato de metilo. A 63,1 mg de NaH al 95% en 5 ml de DMF seca en un MFR de 100 ml se le añadieron 629 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió mediante una jeringa una solución del Intermedio 9 (en 7 ml de DMF) y la reacción se agitó durante 15-20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente a 0 °C con un baño de hielo y se añadió 1 ml de HCl 1 M seguido de 60 ml de hielo-agua. La mezcla heterogénea se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido de color amarillo se lavó con hielo-agua. El sólido se recogió en metanol al 2%/DCM y se purificó usando un Biotage Horizon MPLC empleando una columna 40+M con un gradiente disolvente de metanol al 2%/DCM a metanol al 10%/DCM. Se obtuvieron 450 mg (rendimiento del 62%) del compuesto en forma de un sólido de color amarillo después de la evaporación del disolvente. Los datos del análisis por CL se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10 μ, C18, 4,6 x 30 mm, usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de disolvente A al 100%/disolvente B al 0% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min, en el que el disolvente A era MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el disolvente B era H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos del análisis por EM se determinaron usando un Micromass Platform para CL en el modo electronebulización. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,03-1,14 (m, 3 H), 1,19-1,34 (m, 2,65 H), 1,43 (m, 5 H), 1,55-1,66 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H),

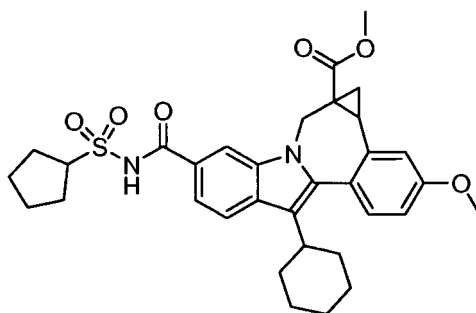
1,89-1,94 (m, 2 H), 1,99-2,14 (m, 3 H), 2,64-2,95 (m, 2 H), 3,35 (d, J = 15,00 Hz, 0,65 H), 3,48 (m, 2 H), 3,67-3,81 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,90-3,98 (m, 0,35 H), 5,17 (m, 0,35 H), 5,36 (m, 0,65 H), 6,91-6,98 (m, 1 H), 7,09 (m, 0,35 H), 7,16 (m, 0,65 H), 7,19-7,27 (m, 1 H), 7,52-7,65 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,09 (s, 0,35 H), 8,29 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 579,31, Fr 2,167 min, pureza del 95,2%.



5

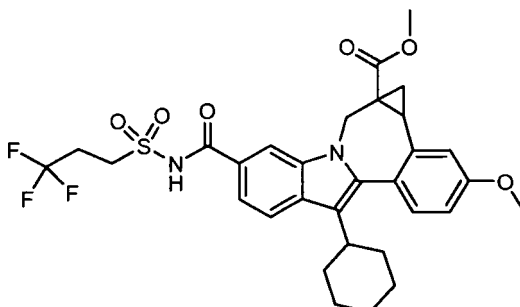
8-ciclohexil-5-((ciclohexilsulfonil)carbamoil)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxilato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,23 (m, 0,35 H), 1,14-1,53 (m, 10 H), 1,60-1,79 (m, 3 H), 1,91 (m, 3 H), 2,09 (m, 1,65 H), 2,18 (m, 3 H),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

10



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

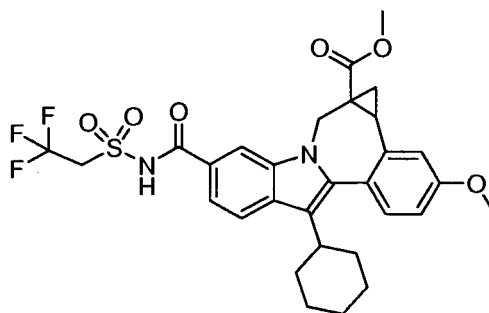
15



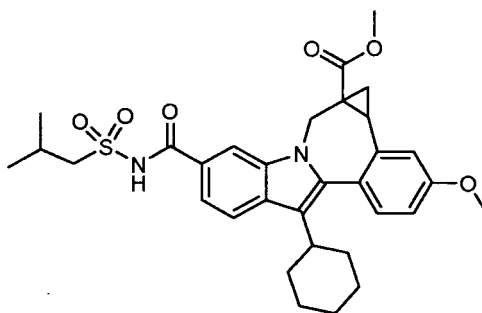
8-ciclohexil-11-metoxi-5-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxilato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,25 (m, 1,65 H), 1,41 (m, 2 H), 1,65 (m, 1 H), 1,76 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,61-2,84 (m, 6 H), 2,88-2,96 (m, 1 H), 3,35-3,40 (m, 0,65 H), 3,48 (m, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,86 (m, 3 H), 3,89-3,98 (m, 0,35 H), 5,18 (m, 0,35 H), 5,38 (m, 0,65 H), 6,96-7,01 (m, 1 H), 7,13 (m, 0,35 H), 7,20 (m, 0,65 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,58-7,69 (m, 1 H), 7,84-7,90 (m, 1 H), 8,13 (s, 0,35 H), 8,34 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 619,32, Fr 2,188 min, pureza del 99,5%.

20

25



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



10 *8-ciclohexil-5-((isobutilsulfonyl)carbamoyl)-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxilato de metilo.* RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,17 (m, 0,35 H), 1,09 (m, 6 H), 1,22 (m, 1,65 H), 1,38 (m, 2 H), 1,49-1,60 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,96-2,05 (m, 2 H), 2,15-2,39 (m, 1 H), 2,61 -2,87 (m, 2 H), 2,96 (d, J = 6,22 Hz, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 5,06-5,11 (m, 1 H), 6,90-6,95 (m, 1 H), 7,05-7,11 (m, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 7,67-7,82 (m, 2 H), 8,20 (s, 0,35 H), 8,39 (s, 0,65 H). CL/EM: m/z 579,30, Fr 2,190 min, pureza del 96,2%.

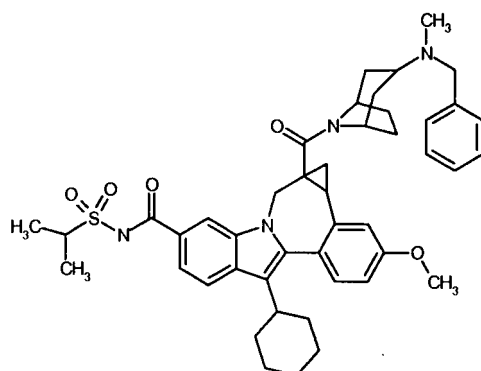
15 *Procedimiento general para la transformación de ésteres de fórmula I en las amidas correspondientes.* En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron hidróxido sódico 1 N (3 equiv., 1,583 ml, 1,583 mmol) y éster puenteado 1 (1 equiv., 0,528 mmol) en metanol (4,00 ml) y THF (4,00 ml), dando una solución de color amarillo. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 3 equivalentes de HCl 1 N, el producto se diluyó con acetato de etilo, después se extrajo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación posterior de los volátiles dieron los ácidos carboxílicos 2 con un rendimiento cuantitativo puro. A una solución 0,10 mmol de ácido carboxílico 2 en 1 ml de N,N-Dimetilformamida anhidra (DMF) en un vial de 2 dram equipado con un tapón de rosca revestido con Teflon™ se le añadieron 0,3 mmol (3 equiv.) de Tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-Tetrametiluronio (TBTU) en 1,0 ml de DMF anhidra seguido de la adición de 0,2 mmol (2 equiv.) de la amina 3 en 1,0 ml de DMF anhidra y 0,4 mmol de N,N-diisopropiletilamina pura. La reacción se agitó en un mezclador VWR Vortex-Genie 2 durante una noche a temperatura ambiente. Después, los volúmenes de reacción se redujeron en un Savant Speedvac y los productos en bruto se recogieron en 1,2 ml de metanol y se purificaron usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando metanol/agua y tampón de ácido trifluoroacético al 0,1% con una columna Phenomenex Luna, C18, 30 mm x 100 mm, 10 μm a un gradiente de B al 40-100% y un caudal de 40 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 5-10 minutos, dando las carboxamidas 4 en forma de sólidos amorfos de color amarillo (rendimiento del 65%-70%). Los datos del análisis por CL/EM posteriores a la purificación se obtuvieron en una CL analítica Shimadzu/CL Micromass Platform (IEN+) a 220 nm usando el siguiente conjunto de condiciones: Columna I (Phenomenex 10 μm C18, 4,6 x 30 mm), Sistema de disolvente I (gradiente de B al 0-100%, en el que B = metanol de calidad para HPLC al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%/agua de calidad para HPLC al 10%), en 2 minutos con un 1 minuto de mantenimiento a un caudal de 5 ml/minuto.

20

25

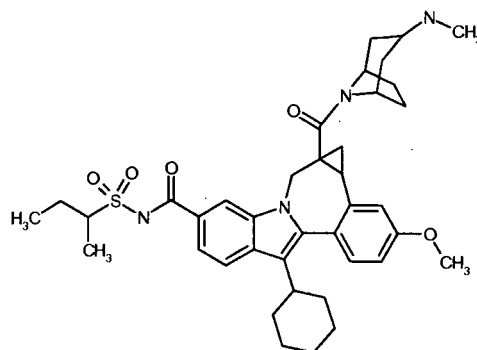
30

35

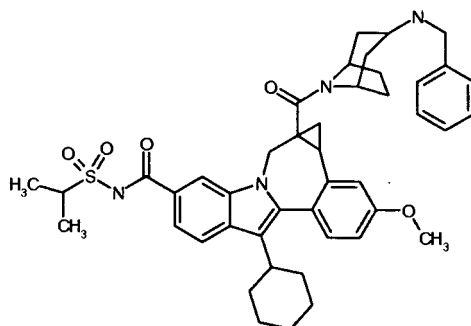


**1a-((3-(Bencil(metil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.**

Se recogió bencil metilamino tropano 1 en 1,5 ml de acetonitrilo y se purificó usando un análisis por HPLC preparativa Shimadzu empleando acetonitrilo/agua y tampón de acetato amónico 10 mM con una columna Xbridge PREP OBD, C 18, 30 mm x 100 mm, 5  $\mu$ m a un gradiente de B al 30-100% y un caudal de 40 ml/min durante 10 minutos con un mantenimiento de 10 minutos, dando los Isómeros A y B. Isómero A: RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 0,20 (m, 0,35 H), 0,92 (m, 0,35 H), 1,18 (m, 3 H), 1,26 (m, 0,65 H), 1,42 (m, 11 H), 1,54 (m, 0,65 H), 1,81 (m, 4 H), 1,98 (m, 2 H), 2,12 (m, 2 H), 2,35 (m, 3 H), 2,51 (m, 1 H), 2,73-2,86 (m, 1 H), 2,96-3,03 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,47-3,60 (m, 2 H), 3,95-4,03 (m, 6 H), 4,19-4,45 (m, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 6,98-7,06 (m, 1 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,40 (m, 4 H), 7,48 (m, 0,65 H), 7,69 (m, 1 H), 7,79 (m, 0,35 H), 7,86 (m, 1 H), 7,99 (s, 0,65 H), 8,14 (s, 0,35 H). CL/EM: m/z 764,34, Fr 1,830 min, pureza del 97,8%. Isómero B: RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 0,28 (m, 0,35 H), 0,95 (m, 0,35 H), 1,18-1,48 (m, 13,65 H), 1,54 (m, 3,65 H), 1,83 (m, 3 H), 1,99 (m, 2 H), 2,12 (m, 2 H), 2,35 (m, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 2,73-2,86 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,47-3,62 (m, 2 H), 3,95-4,03 (m, 4 H), 4,13 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 6,98-7,06 (m, 1 H), 7,14-7,20 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,49 (m, 4 H), 7,62 (m, 1 H), 7,70-7,83 (m, 2 H), 8,04-8,23 (m, 1 H). CL/EM: m/z 764,26, Fr 1,828 min, pureza del 96,2%.

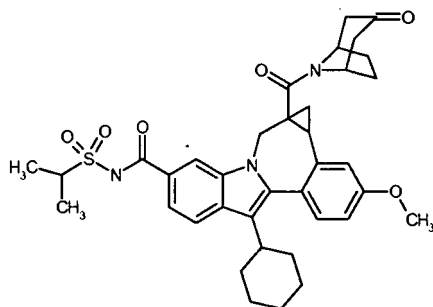


**N-(sec-butilsulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 0,28 (m, 0,35 H), 0,94-1,08 (m, 3,65 H), 1,25 (m, 2 H), 1,32-1,47 (m, 6 H), 1,58 (m, 4 H), 1,77 (m, 3 H), 1,94 (m, 4 H), 2,03-2,18 (m, 3 H), 2,46 (m, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,76 (m, 3 H), 2,94 (m, 1 H), 3,55 (m, 3 H), 3,82-3,92 (m, 3 H), 4,16 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 5,02 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,65-7,70 (m, 0,65 H), 7,73-7,81 (m, 1,35 H), 8,02 (s, 0,65 H), 8,32 (m, 0,35 H). CL/EM: m/z 687,41, Fr 1,807 min, pureza del 98,5%.

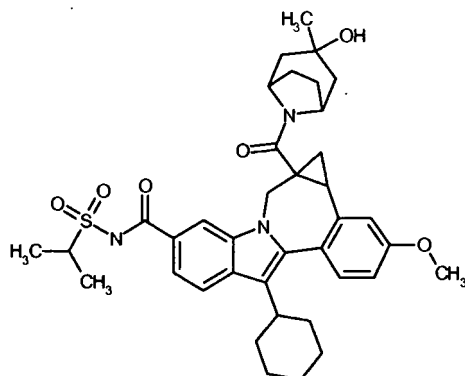




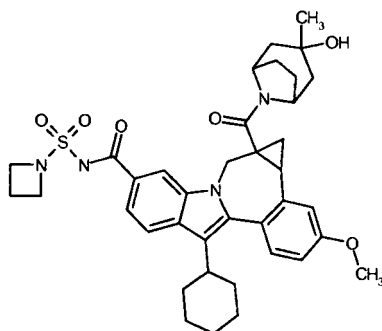
5 **1a-((3-(Bencilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-8-ciclohexil-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,19 (m, 0,20 H), 1,10 (m, 0,20 H), 1,30-1,57 (m, 13,60 H), 1,66 (m, 2 H), 1,82 (m, 3 H), 1,90-2,16 (d, J = 13,17 Hz, 6 H), 2,47 (m, 1 H), 2,62 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,92 (m, 4 H), 4,23 (m, 2 H), 4,60 (m, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 7,01-7,08 (m, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,49 (m, 5 H), 7,57-7,69 (m, 1 H), 7,88-8,13 (m, 2 H). CL/EM: m/z 749,53, Fr 1,818 min, pureza del 95,7%.



10 **8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,09 (m, 0,35 H), 1,16 (m, 0,65 H), 1,20 (m, 3 H), 1,34-1,42 (m, 10 H), 1,73 (m, 2 H), 1,87-2,03 (m, 5 H), 1,96 (m, 1 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,87-2,96 (m, 1 H), 3,56 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,89 (m, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 7,00-7,05 (m, 1 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,47-7,56 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,97-8,12 (m, 1 H). CL/EM: m/z 658,38, Fr 2,028 min, pureza del 99,4%.

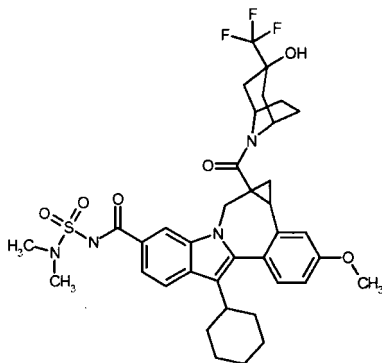


15 **8-Ciclohexil-1a-((3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,07 (m, 0,20 H), 0,09 (m, 0,20 H), 0,71 (m, 1,60 H), 1,05 (m, 2 H), 1,20 (m, 3 H), 1,37-1,48 (m, 8 H), 1,57 (m, 2 H), 1,77 (m, 3 H), 1,90-2,05 (m, 6 H), 2,10 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 2,91-3,06 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,86-3,99 (m, 4 H), 4,13 (m, 1 H), 4,35 (m, 2 H), 5,06 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,11-7,17 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,50-7,60 (m, 1 H), 7,83-8,09 (m, 2 H). CL/EM: m/z 674,83, Fr 2,047 min, pureza del 98,0%.



20 **N-(1-azetidinisulfonyl)-8-ciclohexil-1a-((3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ

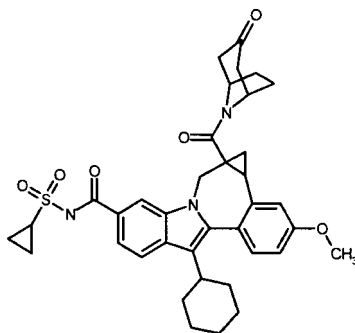
ppm 0,08 (m, 0,25 H), 0,73 (m, 1 H), 1,06 (m, 1,75 H), 1,18 (m, 2 H), 1,29-1,48 (m, 4 H), 1,58 (m, 3 H), 1,76 (m, 3 H), 1,91-2,10 (m, 5 H), 2,15-2,30 (m, 4 H), 2,66 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,83-3,89 (m, 3 H), 4,10-4,25 (m, 5 H), 4,36 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 6,9,7 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 1 H), 7,22-7,30 (m, 1 H), 7,51-7,64 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,92-8,10 (m, 1 H). CL/EM: m/z 687,66, Fr 2,033 min, pureza del 96,6%.



5

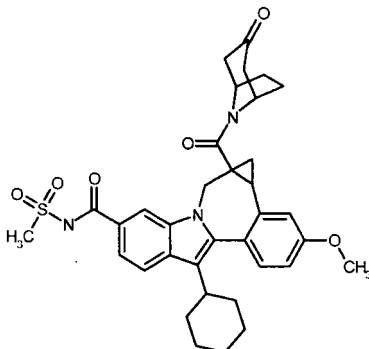
**8-Ciclohexil-N-(dimetilsulfamoil)-1a-((3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,12 (m 0,20 H), 0,89-1,09 (m, 1 H), 1,20-1,35 (m, 2,80 H), 1,43 (m, 4 H), 1,73-1,81 (m, 4 H), 1,86-2,05 (m, 5 H), 2,30-2,41 (m, 2 H), 2,60 -2,86 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 7 H), 3,38-3,56 (m, 1 H), 3,82-3,97 (m, 3 H), 4,12 (m, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 5,02 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,39, 2,59 Hz, 1 H), 7,11-7,31 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,80-8,08 (m, 2 H). CL/EM: m/z 729,75, Fr 2,120 min, pureza del 98,6%.

10



**8-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-11-metoxi-1a-((3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0,33 (m, 0,30 H), 1,11-1,17 (m, 2,70 H), 1,23 (m, 2 H), 1,36-1,51 (m, 7 H), 1,73-1,88 (m, 3 H), 1,99 (m, 3 H), 2,02-2,12 (m, 2 H), 2,32-2,44 (m, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,91-3,04 (m, 1 H), 3,17 (m, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 15,37 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,78 (m, 1 H), 5,21 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 6,91-7,01 (m, 1,30 H), 7,13 (d, J = 2,56 Hz, 0,70 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,96-8,03 (m, 1 H). CL/EM: m/z 656,54, Fr 2,038 min, pureza del 96,0%.

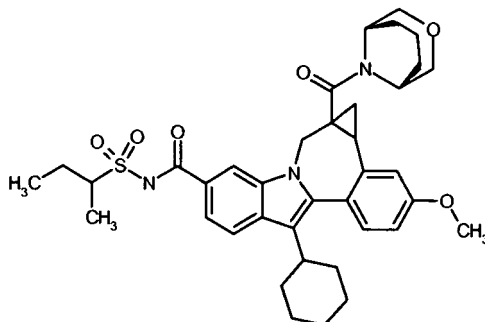
15



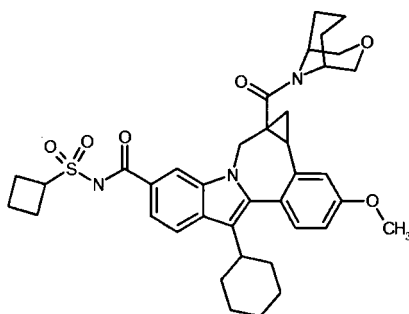
20

**8-Ciclohexil-11-metoxi-N-(metilsulfonil)-1a-((3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ ppm 0,33 (m, 0,30 H), 1,03 (m, 0,70 H), 1,15-1,29 (m, 2 H), 1,35-1,53 (m, 4 H), 1,79 (m, 3 H), 2,04 (m, 5 H), 2,37-

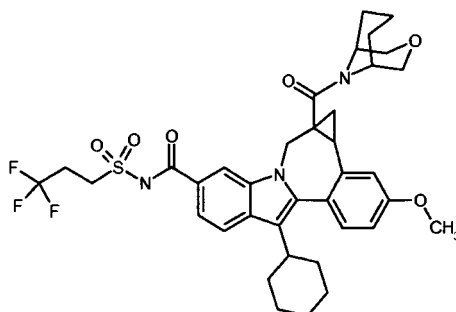
2,54 (m, 2 H), 2,69 (m, 2 H), 2,96 (m, 1 H), 3,46 (m, 3 H), 3,61-3,77 (m, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,20 (m, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 5,22 (d, J = 15,37 Hz, 1 H), 6,92-6,99 (m, 1,30 H), 7,13 (d, J = 2,20 Hz, 0,70 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,97-8,06 (m, 1 H). CL/EM: m/z 630,51, Fr 1,992 min, pureza del 100%.



- 5 **N-(sec-butilsulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,10 (m, 0,35 H), 1,07 (m, 3 H), 1,24 (m, 1,65 H), 1,37 (m, 6 H), 1,73 (m, 7 H), 1,89-2,80 (m, 6 H), 2,47 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,77-2,96 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,68-3,78 (m, 5 H), 3,85 (s, 3 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,07-7,15 (m, 1 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,49-7,59 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 8,03 (m, 1 H). CL/EM: m/z 674,45, Fr 2,120 min, pureza del 99,2%.



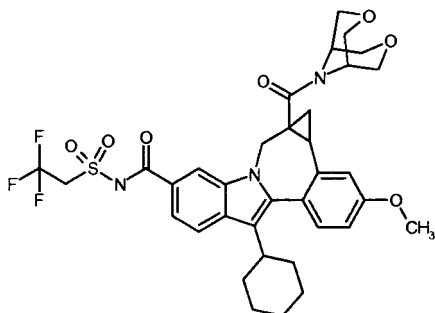
- 15 **N-(Ciclobutilsulfonil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMF-d<sub>7</sub>): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,16-1,25 (m, 1,65 H), 1,38-1,47 (m, 3 H), 1,52 (m, 1 H), 1,59 (m, 1 H), 1,75 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 2,05 (m, 4 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 2,49-2,57 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 3,49 (m, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 3,89 (m, 1 H), 3,94-3,98 (m, 3 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 4,20-4,39 (m, 1 H), 4,56-4,65 (m, 1 H), 4,99-5,16 (m, 1 H), 7,05-7,11 (m, 1 H), 7,21-7,28 (m, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 7,71-7,80 (m, 1 H), 7,94-8,01 (m, 1 H), 8,30-8,40 (m, 1 H), 11,67 (s a, 1 H). CL/EM: m/z 672,42, Fr 2,103 min, pureza del 99,6%.



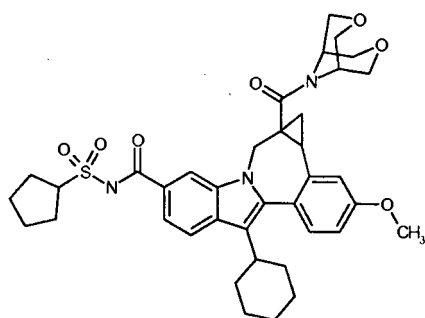
- 20 **8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-N-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMF-d<sub>7</sub>): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,16-1,26 (m, 1,65 H), 1,39-1,45 (m, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,75 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H), 2,03-2,15 (m, 3 H), 2,44-2,63 (m, 3 H), 2,86 (m, 1 H), 2,89-3,01 (m, 2 H), 3,39-3,51 (m, 2 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 3,91-3,95 (m, 4 H), 3,96-4,07 (m, 3 H), 4,23-4,50 (m, 1 H), 5,02-5,15 (m, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 7,21-7,29 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,74-7,83 (m, 1 H), 7,93-8,01 (m, 1 H), 8,36 (m, 1 H), 12,11 (s a, 1 H). CL/EM: m/z 714,41, Fr

25

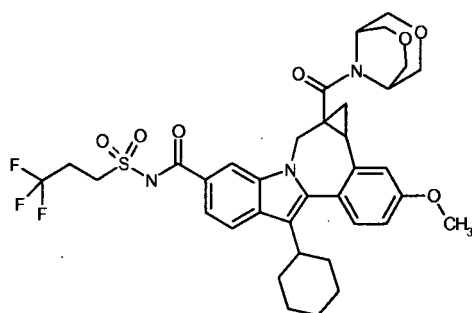
2,130 min, pureza del 99,5%.



5 **8-Ciclohexil-1a-(3,7-dioxo-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl-carbonyl)-11-metoxi-N-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMF-d7): δ ppm 0,20 (m, 0,35 H), 1,16-1,25 (m, 1,65 H), 1,38-1,47 (m, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,61 (m, 1 H), 1,74 (m, 2 H), 1,90 (m, 1 H), 2,03-2,12 (m, 3 H), 2,61-2,69 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 2,94-3,12 (m, 1 H), 3,42-3,61 (m, 1 H), 3,77-3,88 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 4,00 (m, 3 H), 4,29 (m, 2 H), 4,96 (m, 2 H), 5,06-5,22 (m, 1 H), 7,04-7,11 (m, 1 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,55, 3,36 Hz, 1 H), 7,76-7,84 (m, 1 H), 7,96-8,01 (m, 1 H), 8,33-8,42 (m, 1 H). CL/EM: m/z 702,37, Fr 1,982 min, pureza del 98,9%.

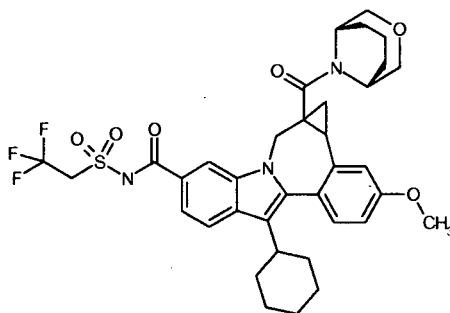


10 **8-Ciclohexil-N-(ciclopentilsulfonyl)-1a-(3,7-dioxo-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl-carbonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMF-d7): δ ppm 0,20 (m, 0,35 H), 1,22 (m, 1,65 H), 1,37-1,47 (m, 2 H), 1,51 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,67-1,76 (m, 6 H), 1,89 (m, 1 H), 2,08 (m, 7 H), 2,60-2,67 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,94-3,16 (m, 1 H), 3,45-3,60 (m, 1 H), 3,73-3,88 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 4,05 (m, 3 H), 4,10 (m, 1 H), 4,28-4,37 (m, 2 H), 5,05-5,21 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 11,65-11,71 (m, 1 H). CL/EM: m/z 688,43, Fr 2,012 min, pureza del 100%.

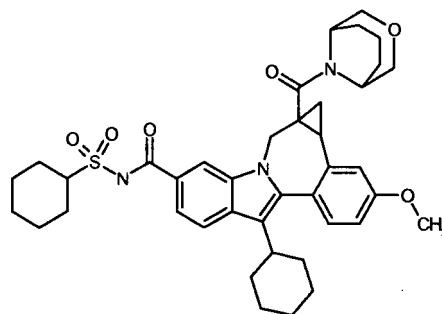


20 **8-Ciclohexil-1a-(3,7-dioxo-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl-carbonyl)-11-metoxi-N-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,13 (m, 0,35 H), 1,11 (m, 0,35 H), 1,23-1,31 (m, 2,65 H), 1,36-1,44 (m, 2 H), 1,46 (m, 1 H), 1,62 (m, 0,65 H), 1,77 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 2,02-2,11 (m, 2 H), 2,51-2,73 (m, 1 H), 2,71-2,80 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 2,90-2,98 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,63 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 3,77-3,84 (m, 3 H), 3,85-3,88 (m, 3 H), 3,92 (m, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 4,08-4,21 (m, 1 H), 5,08 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,09-7,17 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,88 (d, J = 8,55 Hz, 1 H), 8,07-8,11 (m, 1 H). CL/EM: m/z 716,39, Fr 2,007 min, pureza del 96,5%.

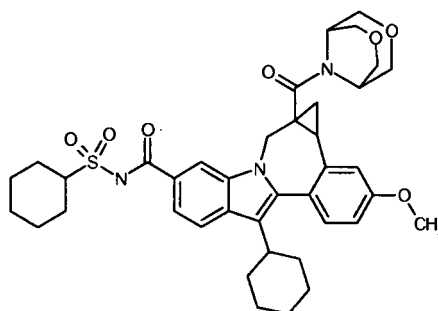
25



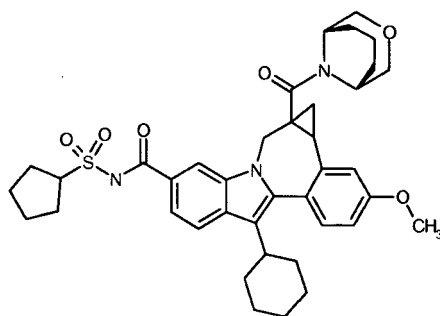
- 5 **8-Ciclohexil-11-metoxi-1a-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-N-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,14 (m, 0,35 H), 1,10 (m, 0,35 H), 1,20-1,35 (m, 1,65 H), 1,37-1,53 (m, 3,65 H), 1,69 (m, 1 H), 1,79 (m, 3 H), 1,89-2,01 (m, 3 H), 2,02-2,09 (m, 3 H), 2,30 (m, 1 H), 2,51-2,68 (m, 2 H), 2,89 (m, 1 H), 3,47 -3,62 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 3,84(m, 1 H), 3,88-3,92 (m, 3 H), 3,97 (m, 1 H), 4,04-4,14 (m, 1 H), 4,15-4,47 (m, 1 H), 4,61-4,75 (m, 3 H), 5,01 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,11-7,23 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,52-7,66 (m, 1 H), 7,84-7,93 (m, 1 H), 8,04-8,15 (m, 1 H). CL/EM: m/z 700,40, Fr 2,097 min, pureza del 99,3%.



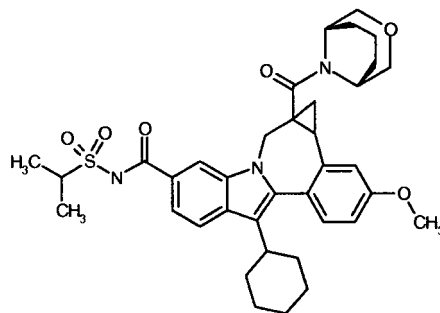
- 10 **8-Ciclohexil-N-(ciclohexilsulfonyl)-11-metoxi-1a-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,15 (m, 0,35 H), 1,10 (m, 0,35 H), 1,28-1,35 (m, 4 H), 1,37-1,51 (m, 3,65 H), 1,64-1,70 (m, 3,65 H), 1,72-1,82 (m, 4 H), 1,90-2,02 (m, 5 H), 2,10-2,25 (m, 4 H), 2,51 (m, 2 H), 2,58-2,72 (m, 2 H), 2,82-3,04 (m, 1 H), 3,50-3,66 (m, 1 H), 3,70-3,85 (m, 3 H), 3,91 (m, 4 H), 3,98 (m, 1 H), 4,05-4,20 (m, 1 H), 4,27-4,43 (m, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,15-7,21 (m, 1 H), 7,26-7,33 (m, 1 H), 7,52-7,65 (m, 1 H), 7,84-7,93 (m, 1 H), 8,04-8,14 (m, 1 H). CL/EM: m/z 700,51, Fr 2,180 min, pureza del 99,6%.



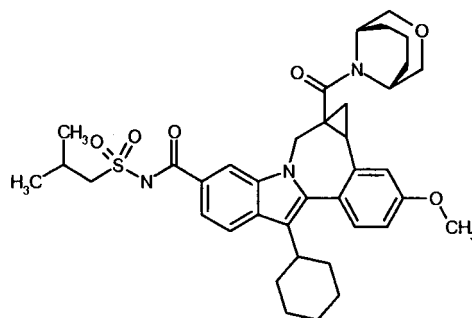
- 20 **[0235] 8-Ciclohexil-N-(ciclohexilsulfonyl)-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,19 (m, 0,35 H), 1,17 (m, 0,35 H), 1,29-1,51 (m, 10,65 H), 1,67 (m, 3 H), 1,87 (m, 3 H), 1,97 (m, 4 H), 2,00-2,25 (m, 4,65 H), 2,57-2,68 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H) 3,68 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 3,72-3,79 (m, 1 H), 3,86-3,94 (m, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 5,13 (d, J = 14,95 Hz, 1 H), 7,00-7,08 (m, 1 H), 7,16 (m, 0,35 H), 7,23 (m, 0,65 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,57-7,66 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,11-8,20 (m, 1 H). CL/EM: m/z 702,45, Fr 2,072 min, pureza del 98,8%.



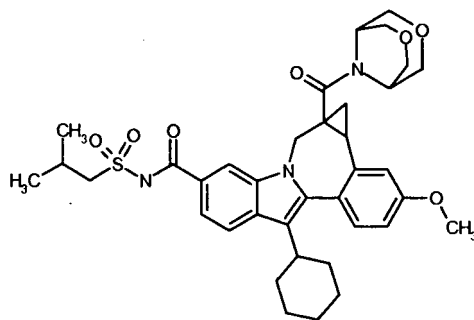
5 **8-Ciclohexil-N-(ciclopentilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,11 (m, 0,35 H), 1,07 (m, 0,35 H), 1,26 (m, 1,65 H), 1,39 (m, 3,65 H), 1,68-1,83 (m, 7 H), 1,93 (m, 6 H), 2,07 (m, 6 H), 2,47 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,73-2,99 (m, 1 H), 3,53 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 3,69-3,80 (m, 2 H), 3,85-3,91 (m, 3 H), 3,96 (m, 2 H), 4,01-4,15 (m, 1 H), 4,21-4,34 (m, 2 H), 4,99 (m, 1 H), 6,91-7,01 (m, 1 H), 7,11 (m, 0,35 H), 7,16 (m, 0,65 H), 7,20-7,27 (m, 1 H), 7,47-7,61 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 8,01- 8,06 (m, 1 H). CL/EM: m/z 686,43, Fr 2,132 min, pureza del 99,0%.



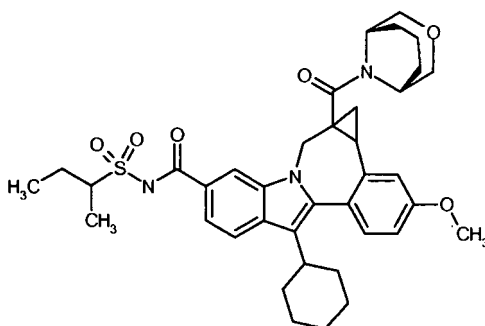
10 **8-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,13 (m, 0,35 H), 1,00-1,31 (m, 3,65 H), 1,35-1,49 (m, 9 H), 1,76 (m, 5 H), 1,91 (m, 5 H), 2,50 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,75-2,88 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 3,53-3,80 (m, 3 H), 3,83-3,91 (m, 3 H), 3,97 (m, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 6,94-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,18 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,51-7,63 (m, 1 H), 7,84 -7,96 (m, 1 H), 8,07-8,11 (m, 1 H). CL/EM: m/z 660,43, Fr 2,075 min, pureza del 99,0%.



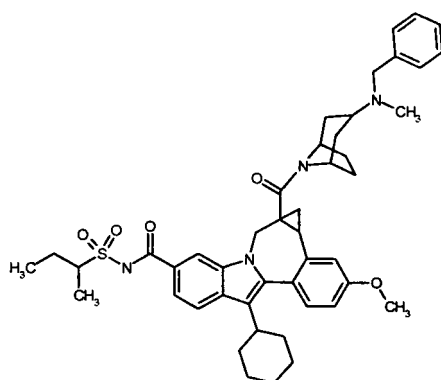
20 **8-Ciclohexil-N-(isobutilsulfonyl)-11-metoxi-1a-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,10 (m, 0,35 H), 1,13 (m, 6,65 H), 1,24 (m, 2 H), 1,40 (m, 3 H), 1,60 (m, 1 H), 1,75 (m, 4 H), 1,90 (m, 4 H), 2,02 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,77-2,93 (m, 1 H), 3,41-3,55 (m, 3 H), 3,68-3,80 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 4,39 (m, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,14-7,25 (m, 2 H), 7,47-7,61 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 8,03 (m, 1 H). CL/EM: m/z 674,47, Fr 2,143 min, pureza del 99,5%.



5 **8-Ciclohexil-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-N-(isobutilsulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,14 (m, 0,35 H), 1,12 (m, 6,65 H), 1,28 (m, 1 H), 1,43 (m, 3 H), 1,59 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,93 (m, 4 H), 2,30 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 3,47 (m, 4 H), 3,87 (m, 11 H), 5,00 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,10-7,26 (m, 2 H), 7,56 (m, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 8,07 (m, 1 H). CL/EM: m/z 676,47, Fr 2,012 min, pureza del 97,4%.

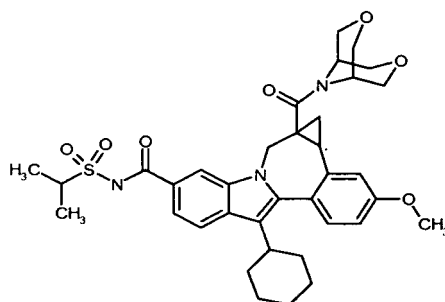


10 **N-(sec-butilsulfonyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,10 (m, 0,35 H), 1,07 (m, 3 H), 1,24 (m, 1,65 H), 1,37 (m, 6 H), 1,73 (m, 7 H), 1,89-2,80 (m, 6 H), 2,47 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,77-2,96 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,68-3,78 (m, 5 H), 3,85 (s, 3 H), 4,01 -4,09 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,07-7,15 (m, 1 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,49-7,59 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 8,03 (m, 1 H). CL/EM: m/z 674,45, Fr 2,120 min, pureza del 99,2%.

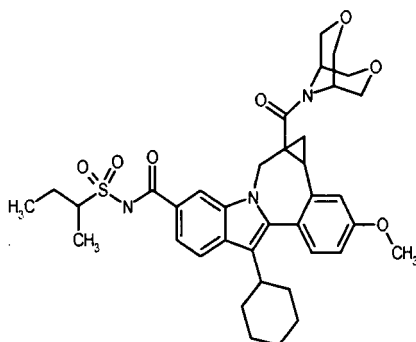


15 **1a-((3-(bencil(metil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-N-(sec-butilsulfonyl)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,26 (m, 0,25 H), 1,05 (m, 3,75 H), 1,22 (m, 4 H), 1,39 (m, 6 H), 1,62 (m, 4 H), 1,77 (m, 3 H), 1,92-2,06 (m, 7 H), 2,53-2,86 (m, 6 H), 2,95 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,72 (m, 2 H), 3,89 (m, 3 H), 4,17 (m, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,49 (m, 5 H), 7,61 (m, 1 H), 7,88 (m, 2 H). CL/EM: m/z 778,48, Fr 1,902 min, pureza del 99,2%.

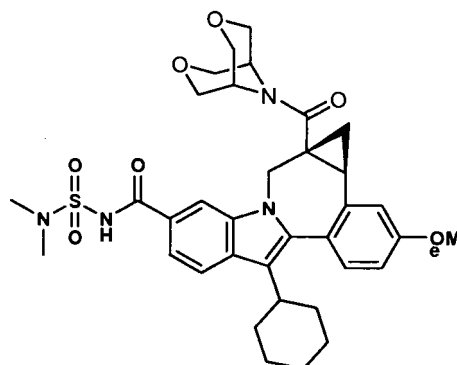
20



5 **8-Ciclohexil-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-N-(isopropilsulfonyl)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,17 (m, 0,30 H), 1,26 (m, 0,30 H), 1,32 (m, 3,40 H), 1,41-1,50 (m, 9 H), 1,65 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,93-2,10 (m, 3 H), 2,65 (m, 1 H), 2,78-2,87 (m, 3 H), 2,98 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,65 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 3,81-3,90 (m, 3 H), 3,95-4,03 (m, 2 H), 4,11 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 6,97-7,04 (m, 1 H), 7,12 (m, 0,30 H), 7,19 (m, 0,70 H), 7,28-7,36 (m, 1 H), 7,56-7,63 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 8,09-8,13 (s, 1 H). CL/EM: m/z 662,43, Fr 1,945 min, pureza del 96,9%.



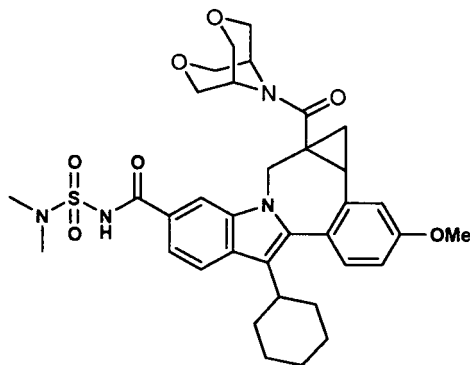
10 **N-(sec-butilsulfonyl)-8-ciclohexil-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 0,16 (m, 0,35 H), 1,04-1,16 (m, 3,65 H), 1,15 (m, 2 H), 1,37-1,52 (m, 6 H), 1,49-1,80 (m, 3 H), 1,83-2,12 (m, 5 H), 2,51-3,00 (m, 3 H), 3,44 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,72-3,91 (m, 6 H), 3,93-4,15 (m, 5 H), 4,84 (m, 1 H), 5,06 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,54-7,62 (m, 1 H), 7,88 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 8,04-8,11 (m, 1 H). CL/EM: m/z 676,41, Fr 2,038 min, pureza del 95,8%.



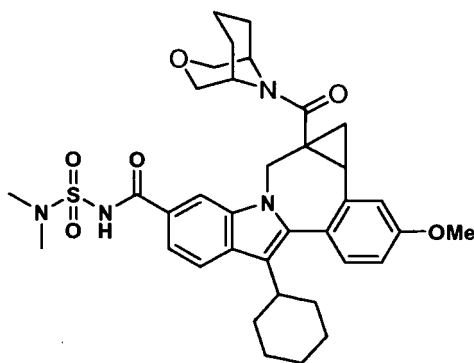
20 **8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (1aR,12bS).** A una mezcla de ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-1,12b-dihidro-11-metoxi-ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico, (1aR,12bS)- (30 mg, 0,054 mmol), 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (11,2 mg, 0,086 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (87 mg, 0,272 mmol) en DMF (1 ml) a t.a. se le añadió N, N-diisopropiletil amina (62 ml, 0,353 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa Shimadzu-VP de fase inversa usando el procedimiento se separación: Disolvente A = MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al



90%/H<sub>2</sub>O al 10%/TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep EM C 18 5  $\mu$  30 x 50 mm, Recogida de Fracción: 6,79-6,39 min (detección UV a 220 nm), dando 8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (1aR,12bS) (30,1 mg) en forma de un sólido de color blanquecino; los análisis por CL/EM se realizaron usando un instrumento Shimadzu-VP con detección UV a 220 nm y Waters Micromass. Procedimiento por HPLC: Disolvente A = MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%/TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra EM C18 S7 3,0 x 50 mm; (EN+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 663,58, Tr de HPLC = 1,798 min. Procedimiento por HPLC: Disolvente A = MeCN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, Disolvente B = MeCN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5%/NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Phenomenex Luna C18 5  $\mu$ m 3,0 x 50 mm; (EN+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 663,40, Tr de HPLC = 1,253 min.



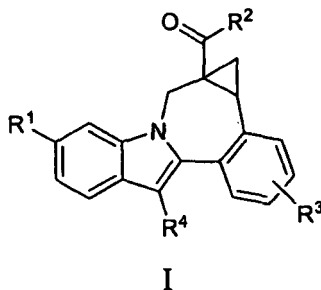
15 **8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** Se preparó a partir del ácido racémico ácido 8-ciclohexil-5-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-1,12b-dihidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-1a(2H)-carboxílico de una manera similar a 8-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1a-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida (1aR,12bS).



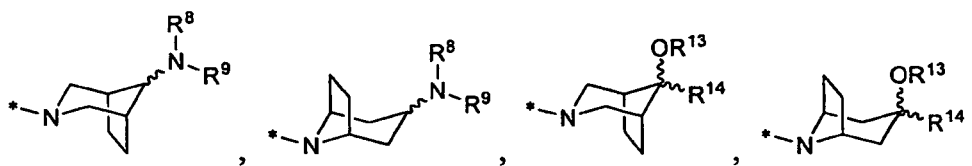
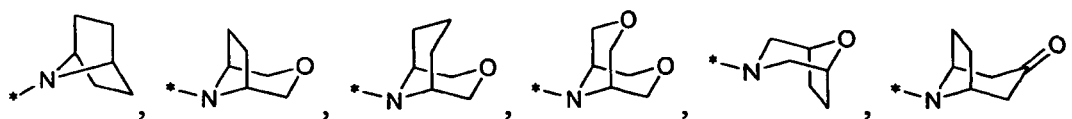
20 **8-Ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonyl]-1,1a,2,12b-tetrahidro-11-metoxi-1a-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-cicloprop[d]indolo[2,1-a][2]benzazepina-5-carboxamida.** Se preparó a partir del acoplamiento entre el ácido racémico y el clorhidrato de 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano de una manera similar a la que se ha descrito anteriormente. La purificación por HPLC preparativa Shimadzu-VP de fase inversa usando el procedimiento se separación: Disolvente A = MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%/TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep EM C 18 5  $\mu$  30 x 50 mm, Recogida de Fracción: 7,07-7,67 min (detección UV a 220 nm); los análisis por CL/EM se realizaron usando un instrumento Shimadzu-VP con detección UV a 220 nm y Waters Micromass. Procedimiento por HPLC: Disolvente A = MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%/TFA al 0,1%, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra EM C18 S7 3,0 x 50 mm; (EN+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 661,57, Tr de HPLC = 1,950 min. Procedimiento por HPLC: Disolvente A = MeCN al 5%/H<sub>2</sub>O al 95%/NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, Disolvente B = MeCN al 95%/H<sub>2</sub>O al 5%/NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Phenomenex Luna C18 5  $\mu$ m 3,0 x 50 mm; (EN+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 661,60, Tr de HPLC = 1,503 min.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



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



o



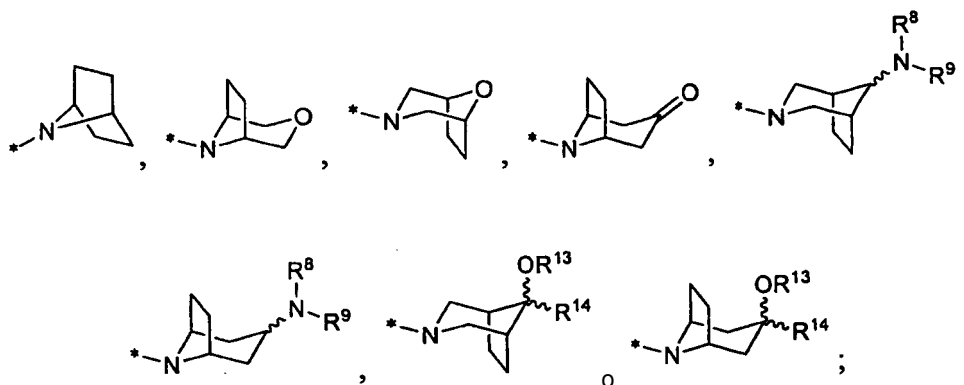
- 10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, benciloxi o alcoxi;  
R<sup>4</sup> es cicloalquilo;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>;  
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;  
15 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo o bencilo;  
R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo o bencilo;  
o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> tomado en conjunto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;  
20 R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>12</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino;  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo; y  
25 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo;  
en las que  
"alquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos;  
"alquenilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace;  
30 "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales o ramificados compuestos por 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo;

"haloalquilo" incluye todos los isómeros halogenados de alquilo monohalo sustituido a alquilo perhalo sustituido;  
 "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>,  
 5 (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>; y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

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

R<sup>2</sup> es



10 y

R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

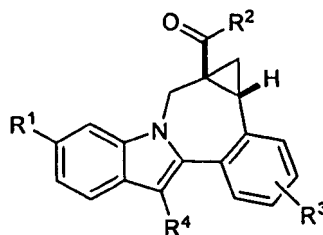
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

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

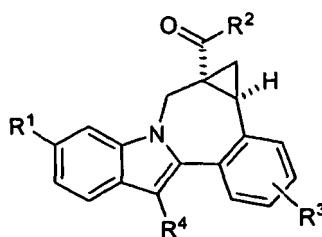
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es ciclohexilo.

15 7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>.

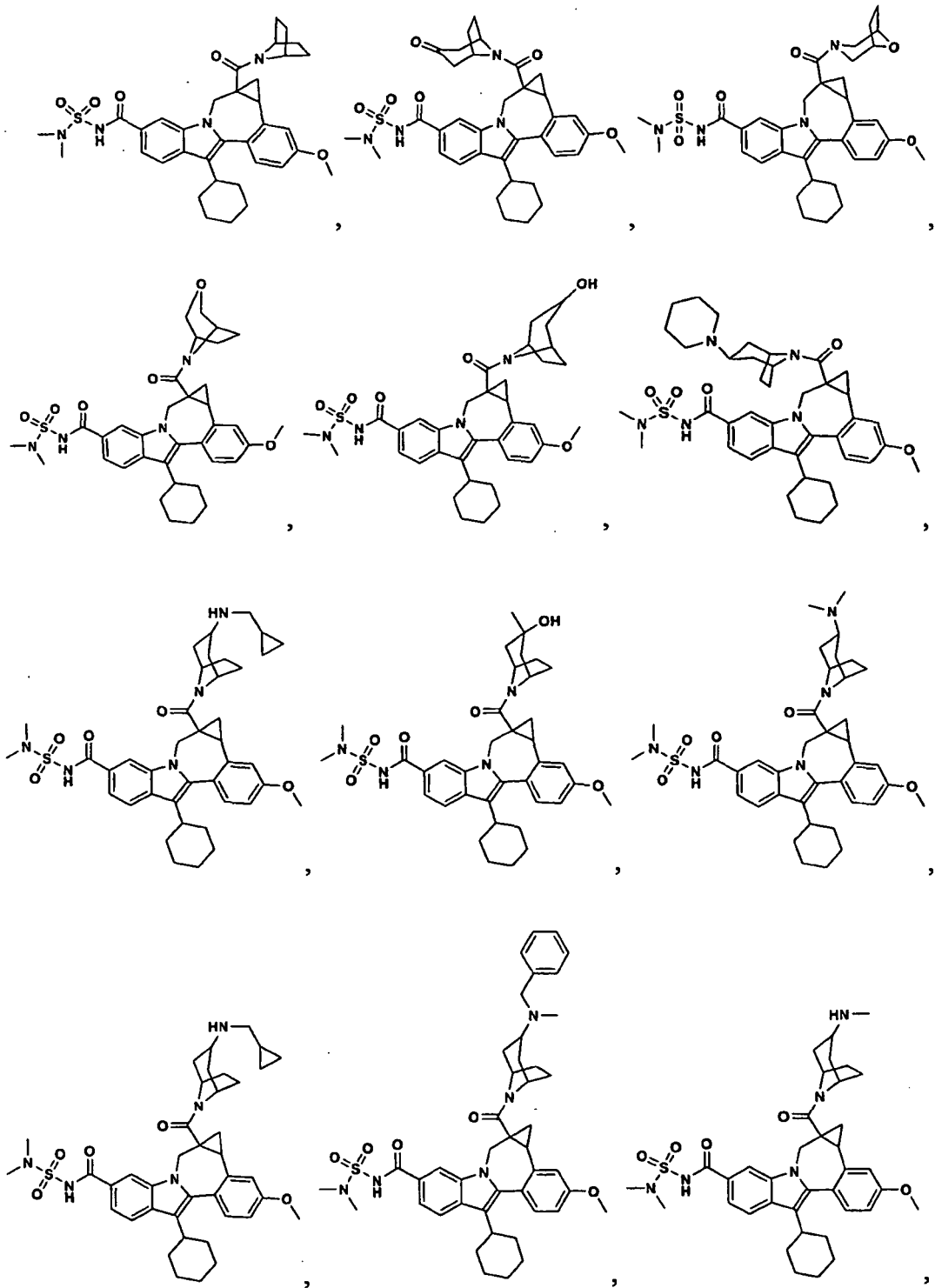
8. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.

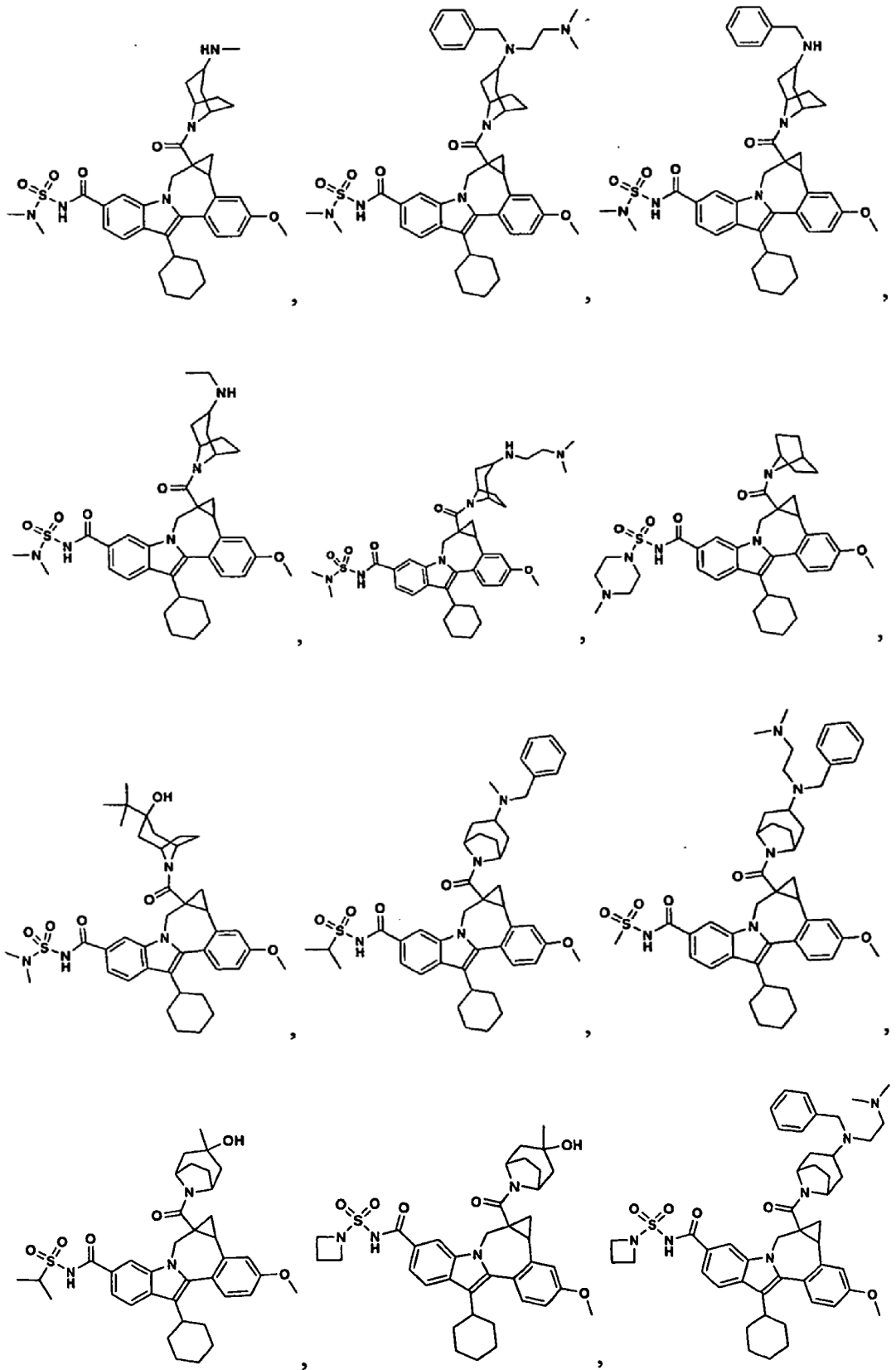


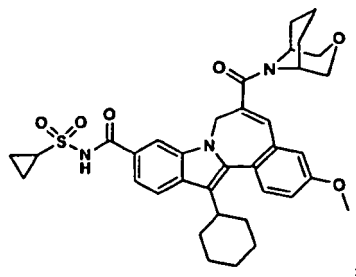
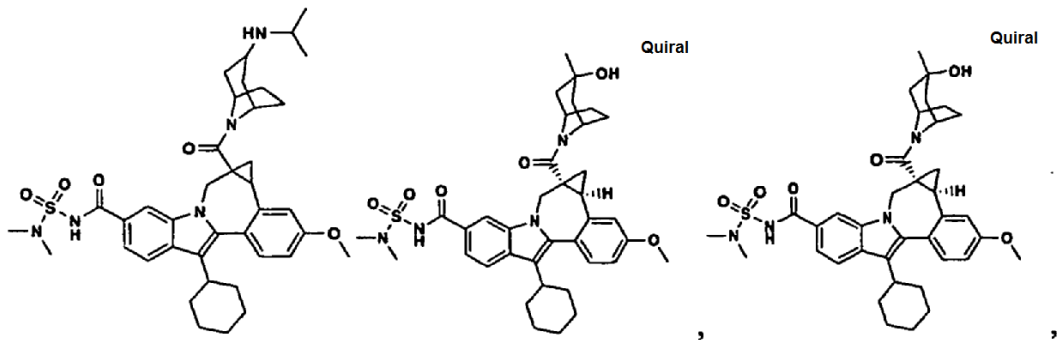
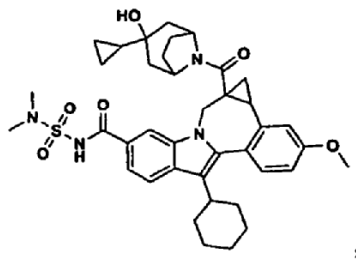
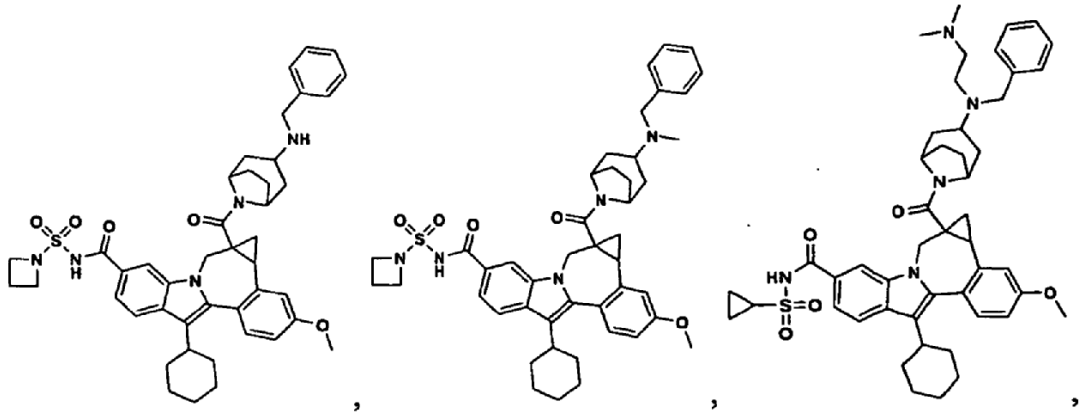
9. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la siguiente estereoquímica.

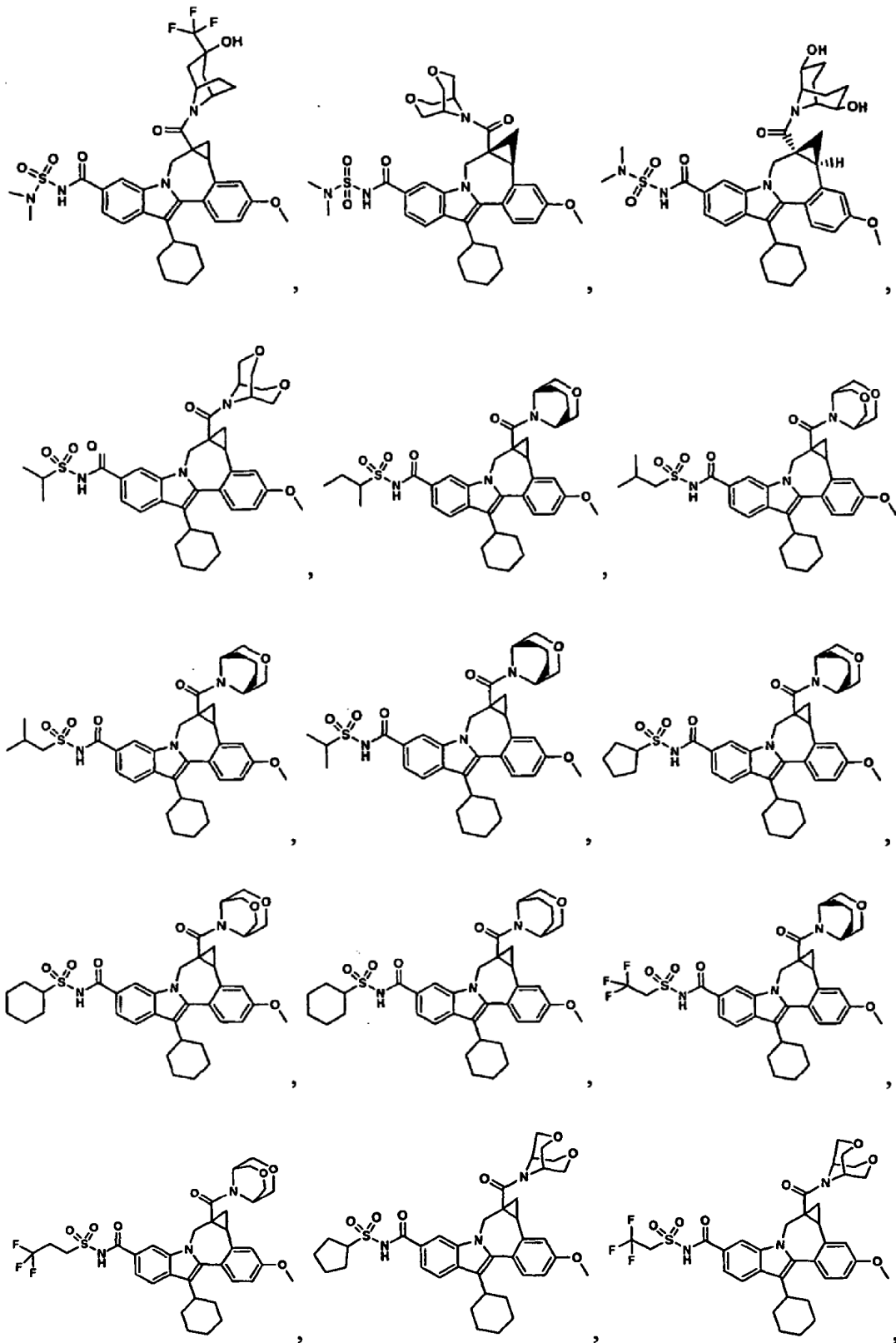


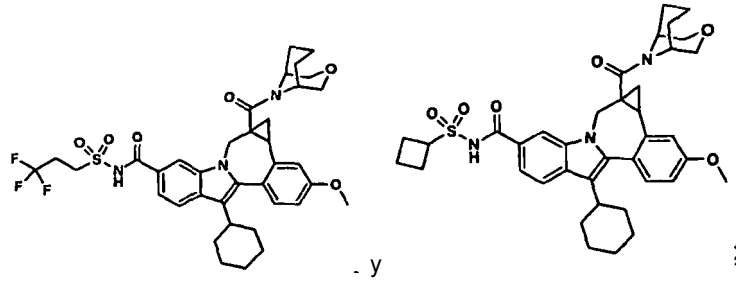
20 10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en











o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. La composición de la reivindicación 11 que además comprende al menos un compuesto adicional que tiene efectos terapéuticos beneficiosos para el VHC, en la que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serín proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores de ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC,
- 10 inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del VHC e inhibidores del replicón del VHC.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento de tratamiento de la infección por hepatitis C.
- 15 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 que además comprende el uso de al menos un compuesto adicional que tiene efectos terapéuticos beneficiosos para el VHC, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de la metaloproteasa del VHC, inhibidores de la serín proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la proteína NS4B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores de ensamblaje del VHC, inhibidores de la salida del VHC, inhibidores de la proteína NS5A del VHC, inhibidores de la proteína NS5B del
- 20 VHC e inhibidores del replicón del VHC.