

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 062**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 09724429 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2280978**

54 Título: **Inhibidores de NS5B del VHC de indolobenzadiazepina condensados con pirrolidina**

30 Prioridad:

**27.03.2008 US 39973 P**

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

**30.07.2013**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 05843-4000 , US**

72 Inventor/es:

**YANG, ZHONG;  
BENDER, JOHN, A. y  
KADOW, JOHN, F.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 416 062 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**

Inhibidores de NS5B del VHC de indolobenzadiazepina condensados con pirrolidina

**Referencia a solicitudes relacionadas**

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/039973 presentada el 27 de marzo de 2008.

**Antecedentes de la invención**

La divulgación se refiere, en general, a nuevos compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales, que tienen actividad frente al virus de la hepatitis C (VHC) y son útiles en el tratamiento de sujetos infectados por el VHC. La divulgación también se refiere a composiciones y a procedimientos de uso de estos compuestos.

- 10 El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno humano, que se estima infecta a 170 millones de personas en todo el mundo -aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por el VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52).
- 15 El VHC es un virus de ARN de polaridad positiva. En base a una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y de la extensa similitud en la región no traducida 5', el VHC se ha clasificado en un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de polaridad positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y único.
- 20 Dentro de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos codificados en todo el genoma del VHC se encuentra una considerable heterogeneidad. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC se diferencian por su distribución en todo el mundo y la significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo difícil de conseguir a pesar de numerosos estudios del efecto positivo de genotipos sobre la patogénesis y el tratamiento.
- 25 El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína es escindida en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir 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) se efectúa por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y se escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también referida como proteasa NS3) y media todas las escisiones subsiguientes cadena abajo de NS3, tanto es cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando como cofactor para la NS3 proteasa y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa vírica. La formación compleja de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los sucesos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (también referida como polimerasa de VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B de VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with
- 30 Ribonucleotides (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492; y DeFrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242.

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

- 50 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son efectivos frente a la hepatitis C. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de su mecanismo de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de la diana, solubilidad, perfiles de seguridad y biodisponibilidad.

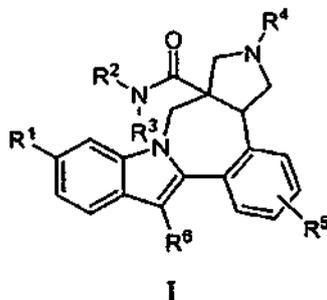
En la patente de Estados Unidos 7.399.758 se han divulgado inhibidores de NS5B del VHC.

55

**Descripción de la invención**

La invención abarca compuestos de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones y procedimientos de tratamiento que usan estos compuestos.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



5

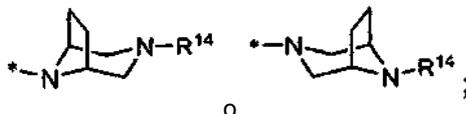
R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>3</sup> e hidrógeno o alquilo; o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino o homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

10

o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es



R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilCO, (R<sup>13</sup>)alquilo, ((R<sup>13</sup>)alquil)CO, (R<sup>13</sup>)CO, (R<sup>13</sup>)COCO, (Ar<sup>1</sup>)alquilo, (Ar<sup>1</sup>)CO o (Ar<sup>1</sup>)COCO;

15

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxi, benciloxi o alcoxi;

R<sup>6</sup> es cicloalquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>8</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>9</sup> es hidrógeno o alquilo;

20

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

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

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

R<sup>13</sup> es amino, alquilamino o dialquilamino,

25

o R<sup>13</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo o piridinilo; y

30

Ar<sup>1</sup> es fenilo, pirrolo, pirazolo, imidazolo o triazolo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>2</sup> es alquilo; R<sup>3</sup> es alquilo; o

5 NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es morfolinilo sustituido con 2 sustituyentes alquilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilCO, (R<sup>13</sup>)alquilo, ((R<sup>13</sup>)alquil)CO, (R<sup>13</sup>)CO, (R<sup>13</sup>)COCO, (Ar<sup>1</sup>)alquilo, o (Ar<sup>1</sup>)CO; R<sup>5</sup> es alcoxi; R<sup>6</sup> es cicloalquilo; R<sup>8</sup> es (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub>; R<sup>9</sup> es hidrógeno; R<sup>10</sup> es alquilo; R<sup>11</sup> es alquilo; R<sup>13</sup> es dialquilamino, o R<sup>13</sup> es pirrolidinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo y Ar<sup>1</sup> es fenilo o imidazolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es CONHSO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sup>6</sup> es metilo; R<sup>3</sup> es metilo; o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es morfolinilo sustituido con 2 sustituyentes metilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, bencilo, acetilo, CONMe<sub>2</sub>, N,N-dimetilaminopropilo, COCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, COCONMe<sub>2</sub>, (metilimidazol)metilo, (metilimidazol)CO o (metilpirrolidinil)CO; R<sup>5</sup> es metoxi; R<sup>6</sup> es ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> 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<sup>9</sup> es hidrógeno.

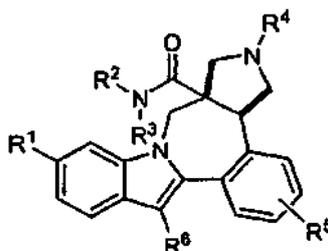
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde R<sup>5</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde R<sup>5</sup> es metoxi.

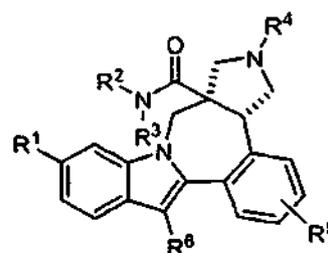
15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde R<sup>6</sup> es ciclohexilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R<sup>8</sup> es (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>.

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



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



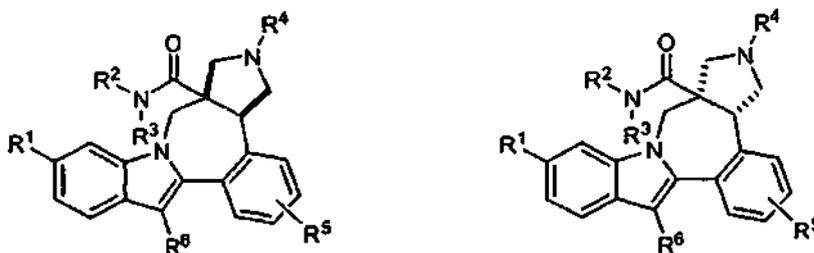
20 Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquiera de los casos de un sustituyente variable, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y Ar<sup>1</sup>, se puede usar de forma independiente del alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

25 A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble. "Alquino" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un enlace triple. "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados desde monohalo hasta perhalo. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados por la parte hidrocarburo. Se pretende que los términos parentéticos y multiparentéticos aclaren las relaciones de unión a 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.

35 La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los iones contrarios no contribuyen de forma significativa a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos.

Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas salinas aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véanse, por ejemplo, los siguientes compuestos). La invención incluye todas las formas estereoisómeras, incluyendo enantiómeros y diastereómeros así como mezclas de estereoisómeros tales como racematos. Algunos estereoisómeros se pueden fabricar usando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoméricas de los compuestos e intermedios relacionados se pueden separar en isómeros individuales de acuerdo con los procedimientos conocidos comúnmente en la técnica.



#### Procedimientos de síntesis

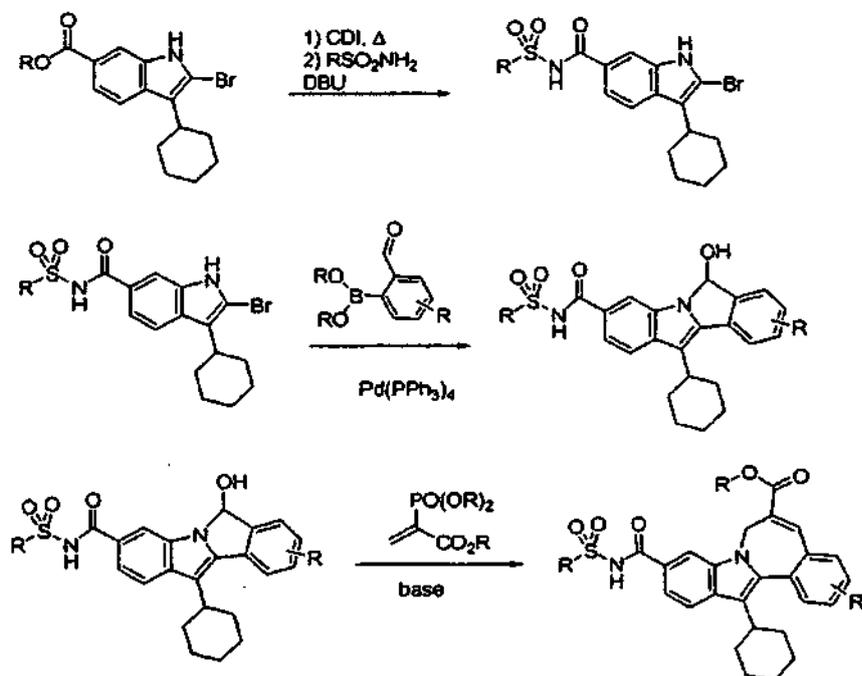
Los compuestos se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos a continuación e incluyendo variaciones dentro del dominio de la técnica. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermedios se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Se pretende que las variables (por ejemplo sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos ilustren únicamente cómo preparar los compuestos y no se confundirán con variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes procedimientos tienen propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en los esquemas siguen, en general, convenciones usadas en la técnica. A continuación se definen ciertas abreviaturas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente; "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetraacético; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBT" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>; y "TMOF" para ortoformiato de trimetilo.

Se pueden hidrolizar 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilatos de metilo a los ácidos carboxílicos correspondientes y acoplarse con sulfonamidas o sulfamidas usando reactivos de acoplamiento convencionales tales como carbonil diimidazol (CDI) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (Véase el Esquema 1). Los bromoindoles de acilsulfonamida / acilsulfamida resultantes se pueden someter a reacciones conocidas de acoplamiento catalizadas por paladio con el ácido 2-borónico o benzaldehídos de éster 2-borónicos sustituidos o no sustituidos. A veces se observa que los hemiaminales cíclicos resultantes están en equilibrio con los arilaldehídos relacionados y se pueden someter a una ciclación conocida utilizando 2-(dialcoxilfosforil)acrilatos de alquilo en condiciones de reacción básicas a temperaturas elevadas para formar 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepinas sustituidas.

40

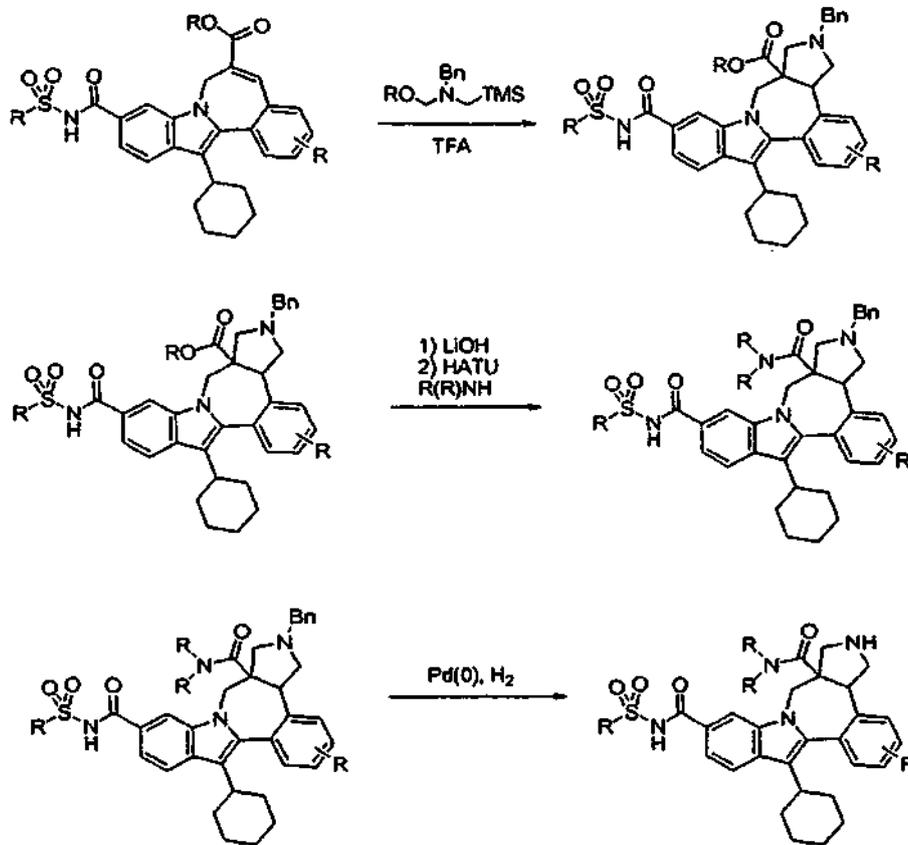
Esquema 1.



5 Los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de las 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepinas se pueden hacer reaccionar a continuación con *N*-(alcoxiometil)-*N*-(trimetilsililmetil)aminas protegidas para formar pirrolidinas protegidas como productos de [3+2]-cicloadición de formal (véase el Esquema 2). El éster carboxílico de neopentilo se puede hidrolizar y el ácido carboxílico resultante se puede acoplar con una diversidad de aminas primarias o secundarias usando reactivos convencionales de formación de amidas, por ejemplo, HATU, CDI, DCC y TBTU. Si el grupo protector de pirrolidina es un bencilo, la hidrogenación puede proporcionar intermedios útiles en la preparación de moléculas presentadas en la presente invención.

10

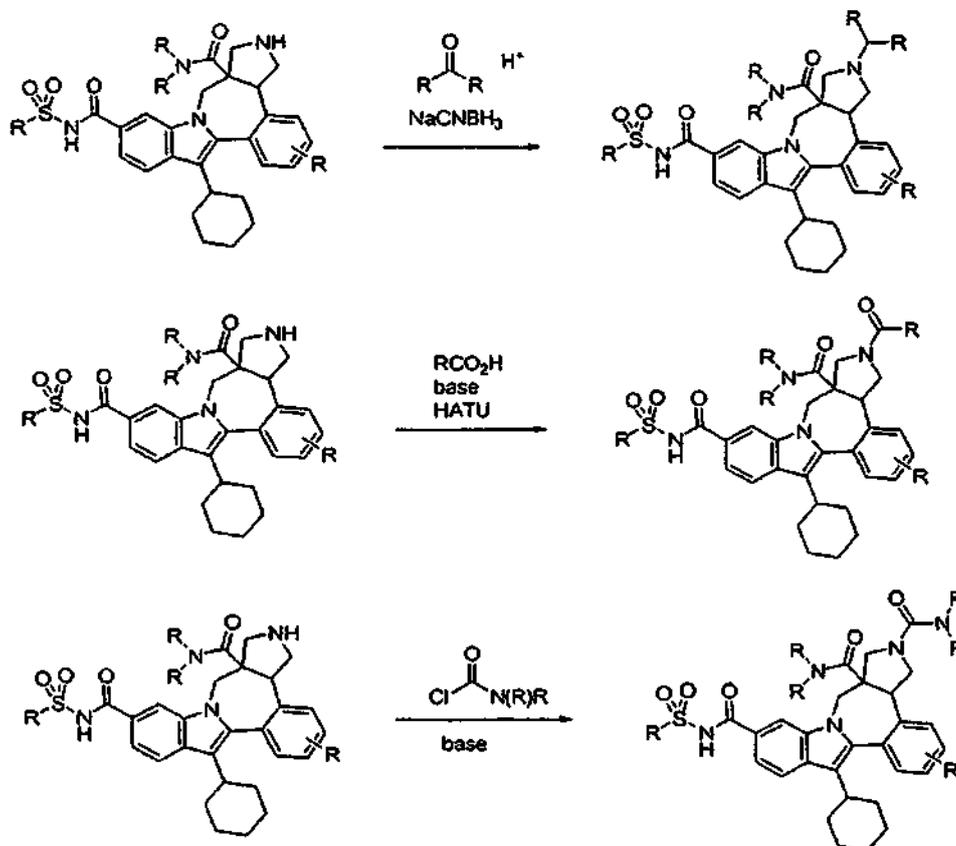
Esquema 2.



La amina secundaria de las pirrolidinas condensadas se puede funcionalizar usando una serie de técnicas conocidas (véase el Esquema 3). Se pueden hacer reaccionar cetonas o aldehídos con aminas secundarias en condiciones ácidas para producir intermedios de iminio que se pueden reducir *in situ* usando un reactivo reductor de hidruro tal como NaBH<sub>4</sub> o NaCNBH<sub>3</sub> para formar aminas alquiladas. Se pueden generar amidas usando un reactivo de acoplamiento tal como HATU, CDI, DCC y TBTU y un ácido carboxílico en una reacción con una amina secundaria para formar pirrolidinas. Las ureas se pueden formar a partir de las aminas secundarias usando cloruros de carbamilo en condiciones de reacción básicas.

10

Esquema 3.



El orden de la secuencia de reacción se puede alterar. Por ejemplo, la pirrolidina se puede desproteger y funcionalizar antes de que se hidrolice y funcionalice el éster de neopentilo.

## 5 Procedimientos biológicos

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

10 *Clonación, expresión y purificación de RdRp NS5B de VHC.* Se clonó el ADNc que codifica la proteína NS5B del VHC, genotipo 1b5, en el vector de expresión pET21a. Se expresó la proteína con un truncamiento de 18 aminoácidos C-terminales para potenciar la solubilidad. Se usó la línea celular competente BL21(DE3) de *E. coli* para la expresión de la proteína. Se cultivaron los cultivos a 37 °C durante ~ 4 horas hasta que los cultivos alcanzaron una densidad óptica de 2,0 a 600 nm. Los cultivos se enfriaron hasta 20 °C y se indujeron con 1 mM de IPTG. Se añadió ampicilina reciente hasta una concentración final de 50 µg/ml y se cultivaron las células durante la noche a 20 °C.

15 Se lisaron los sedimentos celulares (3 l) para la purificación proporcionando 15 - 24 mg de NS5B purificada. El tampón de lisis consistía en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, triton X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, lisozima 0,5 mg/ml,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, desoxirribonucleasa I 15 µg/ml, y comprimidos de inhibidor de proteasa TM completo (Roche). Después de la adición del tampón de lisis, se resuspendieron los sedimentos celulares usando un homogeneizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, se sometieron a ultrasonidos alícuotas del lisado sobre hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. Se centrifugó el lisado sonicado a 100 000 x g durante 1 h a 4 °C y se filtró a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

25 Se purificó la proteína usando tres etapas secuenciales de cromatografía: Heparina-sefarosa CL-6B, polyU-sefarosa 4B e Hitrap SP-sefarosa (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían lisozima, desoxirribonucleasa I,  $\text{MgCl}_2$  ni inhibidor de proteasa y se ajustó la concentración de NaCl del tampón de acuerdo con los requisitos para cargar la proteína en la columna. Se eluyó cada columna con un gradiente de NaCl que variaba en longitud de 5 a 50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90% basándose en el análisis SDS-PAGE. Se tomaron alícuotas de la enzima y se almacenaron a -80 °C.

*Ensayo de enzima de RdRp NS5B de VHC convencional.* Se llevaron a cabo ensayos del genotipo 1b de RdRp de

VHC en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Costar 3912). El tampón de ensayo está compuesto de Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de ARNse (Promega N2515) 1,6 U, BSA (Promega R3961) 0,1 mg/ml y glicerol al 2%. Se diluyeron en serie todos los compuestos (3 veces) en DMSO y se diluyeron además en agua de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo era del 2%. Se usó la enzima de genotipo 1b de RdRp de VHC a una concentración final de 28 nM. Se usó una plantilla de polyA a 6 nM y se usó un cebador oligo dT12 biotinilado a 180 nM de concentración final. Se obtuvo el cebador comercialmente (Amersham 21-4110). Se preparó el cebador biotinilado por Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 µCi (UTP total 0,29 µM). Se iniciaron las reacciones mediante la adición de enzima, se incubaron a 30 °C durante 60 min., y se pararon añadiendo 25 µl de 50 mM de EDTA que contenía perlas de SPA (4 µg/µl, Amersham RPNQ 0007). Se leyeron las placas sobre un Top Count NXT de Packard después de >1 h de incubación a temperatura ambiente.

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

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

*Preparación de ensayo de FRET.* Para realizar el ensayo de exploración de FRET de VHC, se usaron placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani et al., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) contiene también un donador de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido, y un aceptor de fluorescencia, DABCIL0, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se inactiva mediante transferencia de energía de resonancia (RET) intermolecular entre el donador y el aceptor, pero como la proteasa NS3 escinde el péptido, los productos se liberan de la inactivación RET y la fluorescencia del donador se vuelve aparente. Se preparó el reactivo de ensayo como sigue: Reactivo de lisis de cultivo celular de luciferasa celular 5X de Promega (#E153A) diluido hasta 1X con dH<sub>2</sub>O, NaCl añadido hasta una concentración final de 150 mM, el péptido de FRET diluido hasta una concentración final de 20 µM a partir de una solución madre 2 mM.

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

*Ensayos.* Después de la adición de los compuestos de ensayo descritos anteriormente (Preparación de ensayo de FRET), se retiró la placa diversas veces y se añadió, por pocillo, solución de azul Alamar (Trek Diagnostics, #00-100) como medida de la toxicidad celular. Después de la lectura en un instrumento Cytofluor 4000 (PE Biosystems), se aclararon las placas con PBS y entonces se usaron para el ensayo de FRET mediante la adición de 30 µl del reactivo de ensayo de péptido de FRET descrito anteriormente (Preparación de ensayo de FRET) por pocillo. A continuación, se colocó la placa en el instrumento Cytofluor 4000 que se había ajustado a 340 nm de excitación / 490 nm de emisión, modo automático para 20 ciclos y se leyó la placa en modo cinético. De forma típica, la relación señal/ruido usando un análisis de punto final después de las lecturas fue de al menos tres veces. De manera alternativa, después de la lectura con azul Alamar, se aclararon las placas con PBS, 50 µl de DMEM (alto contenido en glucosa) sin que se añadiera rojo fenol y entonces se usaron las placas para el ensayo de usando el sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo de Promega.

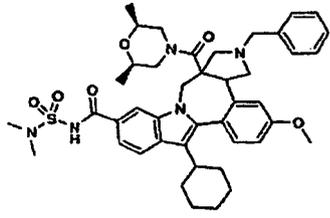
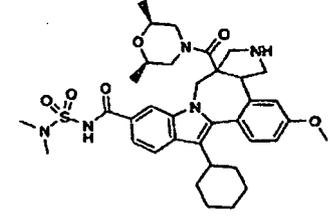
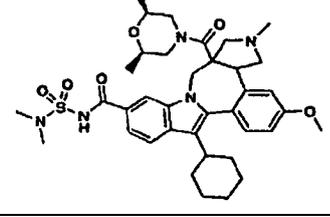
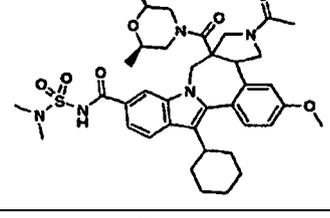
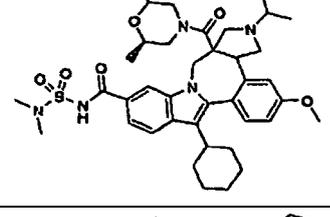
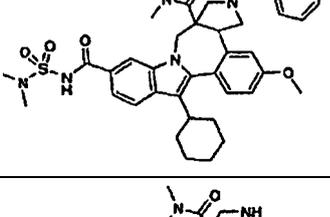
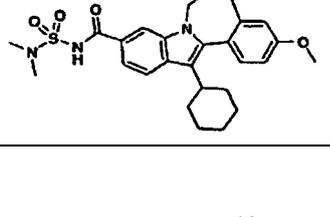
Se determinó el análisis del compuesto mediante cuantificación de la inhibición relativa del replicón de VHC y de los valores relativos de toxicidad. Para calcular los valores de citotoxicidad, las señales de fluorescencia de azul Alamar medias a partir de los pocillos de control se fijaron como no tóxicas al 100%. Entonces se dividieron las señales individuales en cada uno de los pocillos de prueba de compuesto por la señal de control media y se multiplicó por el 100% para determinar el porcentaje de toxicidad. Para calcular los valores de la inhibición del replicón de VHC, se obtuvo un valor inicial medio a partir de los dos pocillos que contenían la cantidad más alta de inhibidor de proteasa de VHC al final del período de ensayo. Estos números eran similares a los obtenidos a partir de células Huh-7 sin tratamiento previo.

A continuación, se restaron los valores iniciales de la señal media obtenida a partir de los pocillos de control y este valor se usó como la actividad al 100%. A continuación, se dividieron las señales individuales en cada uno de los pocillos de prueba de compuesto por los valores de control promediados después de restar el valor inicial y se multiplicó por 100% para determinar el porcentaje de actividad. Se calcularon los valores de CE<sub>50</sub> para una valoración del inhibidor de proteasa como la concentración que provoca una reducción del 50% en la actividad de luciferasa o FRET. Se usaron los dos valores generados por la placa de compuesto, el porcentaje de citotoxicidad y

el porcentaje de actividad para determinar compuestos de interés para análisis adicional.

Los datos representativos para los compuestos se indican en la tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> (uM)	CE <sub>50</sub> (uM)
1		0,43	0,21
2		B	B
3		B	B
4		B	B
5		0,20	0,12
6		B	B
7		0,041	0,022

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> (uM)	CE <sub>50</sub> (uM)
8		B	B
9		B	B
10		0,037	0,026
11		B	B
12		B	B
13		B	B
14		0,051	0,047

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CI <sub>50</sub> (uM)	CE <sub>50</sub> (uM)
15		B	B
16		B	B
17a		B	B
17b		B	B
18		B	B
19		0,061	0,063
<p>A &gt; 0,5 μM; B 0,02 μM - 0,5 μM; C &lt; 0,02 μM pero no se determinó un valor exacto;</p> <p>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 de FRET.</p>			

## Composiciones farmacéuticas y Procedimientos de tratamiento

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

aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hepatitis C.

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I 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 de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto es efectivo para inhibir la función del replicón de VHC. En otra realización, el compuesto es efectivo para inhibir la función de la proteína NS5B de VHC.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I 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 de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con (antes de, después de o a la vez que) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

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

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el procedimiento en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es una ciclosporina.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el procedimiento en el que la ciclosporina es ciclosporina A.

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

50 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el procedimiento en el que el compuesto que tiene actividad anti-VHC es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada del grupo que consiste en metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, IMPDH y un nucleósido análogo

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 efectivo en inhibir la función de un objetivo en el ciclo vital de VHC diferente de la proteína NS5B de VHC.

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

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

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

10 Los compuestos de la presente invención se dan, en general, en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de

15 seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes y se usan, en general, excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y agentes humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) para las composiciones.

20 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 hasta 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. Por lo general, estarán presentes otros agentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. De forma típica, esto es 0,25 - 1000 mg/unidad.

25 Las composiciones líquidas están normalmente en intervalos de dosificación unitaria. Por lo general, las composiciones líquidas estarán en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Por lo general, estarán presentes otros agentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. De forma típica, esto es 1 - 100 mg/ml.

30 La invención comprende todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Por lo general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes usados clínicamente. De forma típica, la dosificación diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal por día. Por lo general, se requiere más compuesto oralmente y menos parenteralmente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando juicio médico sólido.

35 La invención abarca procedimientos en los que el compuesto se da en combinación con la terapia. Esto es, el compuesto puede usarse junto con, pero de manera separada de, otros agentes útiles en el tratamiento de la hepatitis y la infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto se dará por lo general en una dosis diaria de 1 - 100 mg/kg de peso corporal diariamente junto con otros agentes. Los otros agentes se darán por lo general en cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando juicio médico sólido.

40

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

Tabla 2.

Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
Omega IFN	IFN- $\omega$	BioMedicines Inc., Emeryville, CA
BILN-2061	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	Antivirico	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

(continuación)

Nombre comercial	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
Pegasys y Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
CellCept	IgG inmunosupresora de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Wellferon	IFN- $\alpha$ 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Albuferon - $\alpha$	Albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	IgG inmunosupresora 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	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
IFN- $\beta$ and EMZ701	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
T67	Inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
VX-497	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
VX-950/LY-570310	Inhibidor de la serina proteasa	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-002	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

**Descripción de realizaciones específicas**

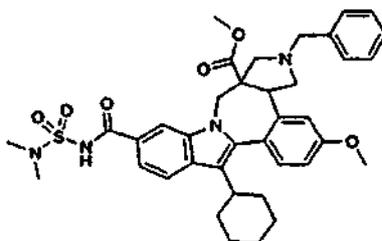
- 5 A no ser que se indique de otro modo, los datos de CLEM analítica de los siguientes intermedios y ejemplos se obtuvieron usando las siguientes columnas y condiciones. Tiempo de parada: Tiempo de gradiente + 1 minuto; Tiempo de gradiente: 2 minutos (a no ser que se indique de otro modo). Concentración inicial: 0 % de B a no ser que

se indique de otro modo; Concentración final: 100 % de B; 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 C<sub>18</sub> 10 $\mu$  4,6 x 50 mm.

Datos de la HPLC preparativa. Gradiente: Lineal durante 20 min. a no ser que se indique de otro modo; Concentración final: 100 % de B; 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 C<sub>18</sub> 10 $\mu$  30 x 100 mm.

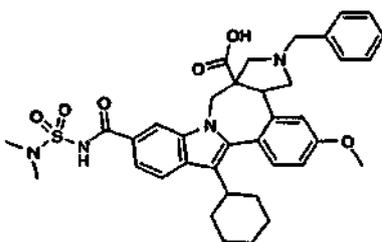
- 5 MeOH al 10 % / H<sub>2</sub>O al 90 % con TFA al 0,1 %; Eluyente B: MeOH al 90 % / H<sub>2</sub>O al 10 % con TFA al 0,1 %; Columna: Phenomenex C<sub>18</sub> 10 $\mu$  30 x 100 mm.

Intermedio 1



- 10 *rac*-(3aR,14bR)-2-Bencil-10-ciclohexil-7-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-13-metoxi-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a(4H)-carboxilato de metilo. Se añadió gota a gota *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (0,70 ml, 2,7 mmol) a una solución de 13-ciclohexil-10-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-carboxilato (500 mg, 0,91 mmol) disuelto en una solución de TFA 5 mM en THF (10 ml, 0,050 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 16 h y se añadió más *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (0,40 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), y salmuera (15 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-7-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-13-metoxi-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a(4H)-carboxilato de metilo (990 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,22 - 1,64 (m, 4H), 1,76 - 2,36 (m, 7H), 2,87 - 3,05 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 3,47 - 3,56 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,99 - 4,16 (m, 4H), 4,32 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,89-7,29 (m, 5 H), 7,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H). CLEM: m/e 685 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 1,87 min, 2 minutos de gradiente.
- 20

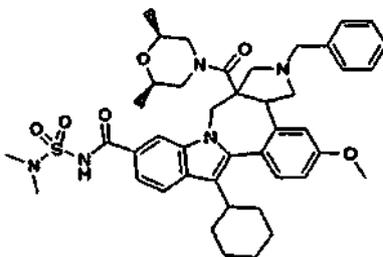
Intermedio 2



- 25 *Ácido rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-7-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-13-metoxi-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a(4H)-carboxílico. Se añadió una solución de NaOH acuoso 1,0 N (3 ml, 3,0 mmol) a una solución de *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-7-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-13-metoxi-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a(4H)-carboxilato de metilo (620 mg, 0,90 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). La reacción se agitó durante 3 días y luego se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (70 ml), se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 20 ml), se neutralizó con HCl acuoso 1,0 N (3 ml, 3,0 mmol) y se agitó durante una noche. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó proporcionando ácido *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-7-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-13-metoxi-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a(4H)-carboxílico (596 mg, 0,89 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,23 - 1,65 (m, 4H), 1,77 - 2,39 (m, 7H), 2,87 - 3,04 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 - 4,18 (m, 4H), 4,32 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,88 - 7,30 (m, 6H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (s ancho, 1H). CLEM: m/e 671 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,45 min, 4 minutos de gradiente.
- 30
- 35

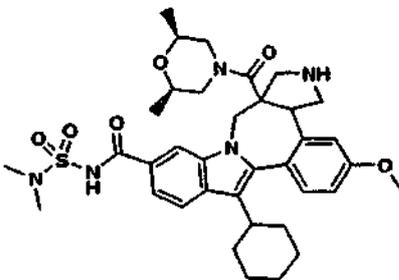
40

## Ejemplo 1

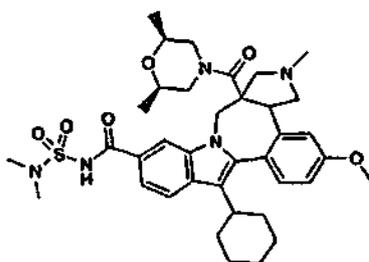


5 *rac*-(3aR,14bR)-2-Bencil-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida. Se añadió HATU (360 mg, 0,96 mmol) a una suspensión de ácido *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-7-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-13-metoxi-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a(4H)-carboxílico (490 mg, 0,74 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (110 mg, 0,96 mmol) en DMF (7 ml) y TEA (0,4 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta  
10 durante 16 h, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se inactivó lentamente con HCl acuoso (1,0 N, 3 ml). El precipitado blanquecino resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó proporcionando el producto bruto (705 mg) como un sólido blanquecino. Una porción de 40 mg del producto bruto se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (26,7 mg, 0,034 mmol, 83 %) como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,25 - 1,59 (m, 4H), 1,77 - 2,33 (m, 8H), 2,82 - 2,97 (m, 3H), 3,06 (s, 6H), 3,45 - 3,78 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,91 - 4,12 (m, 4H), 4,27 - 4,39 (m, 1H), 4,42 - 4,54 (m, 2H), 6,91 - 7,30 (m, 5H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 2H). CLEM: m/e 768 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,50 min, 4 minutos de gradiente.

## Ejemplo 2



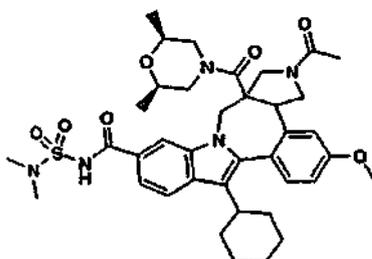
20 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida. Se añadió Pd al 10 %/C (60 mg, 0,056 mmol) a una solución turbia de *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (100 mg, 0,130 mmol) en MeOH/EtOAc/EtOH al 95 % (10:10:1, 21 ml). La mezcla de reacción se insufló a vacío con N<sub>2</sub> (3x) y luego con H<sub>2</sub> (3x) y se agitó en un agitador de Parr a 3,44 x 10<sup>5</sup> Pa de H<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró hasta un sólido amarillo claro. El sólido bruto se trituró con MeOH (4 ml + 2 ml), proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (40 mg, 0,059 mmol) como un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron, se disolvieron en  
30 MeOH y DMF, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando más producto (27,7 mg, 0,041 mmol) como un sólido amarillo claro. Producto aislado total (67,7 mg, 0,10 mmol, 77 %). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,29 - 1,70 (m, 4H), 1,77 - 2,25 (m, 6H), 2,30 - 2,43 (m, 1H), 2,64 - 3,05 (m, 3H), 3,03 (s, 6H), 3,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 8,1, 11,0 Hz, 1H), 3,59-3,80 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,10-4,24 (m, 1H), 4,25 - 4,36 (m, 2H), 4,59 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 2H). CLEM: m/e 678 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,38 min, 4 minutos de gradiente.



### Ejemplo 3

5 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida. Se añadieron formaldehído acuoso al 37 % (0,03 ml, 0,40 mmol) y, a continuación, NaCNBH<sub>3</sub> (20 mg, 0,32 mmol) a una suspensión agitada de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (30 mg, 0,044 mmol) en MeOH (2 ml). La reacción se agitó durante una noche a ta, se diluyó con DMF/MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/ MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (19,6 mg, 0,028 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,28 - 1,38 (m, 1H), 1,42 - 1,57 (m, 2H), 1,63 - 1,70 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 1,95 - 2,27 (m, 5H), 2,45 (s ancho, 3H), 2,60 - 2,93 (m, 3H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,61 - 3,81 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,11 - 4,45 (m, 3H), 4,53 - 4,66 (m, 2H), 7,22 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (s ancho, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 - 8,05 (m, 2H). CLEM: m/e 692 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,40 min, 2 minutos de gradiente.

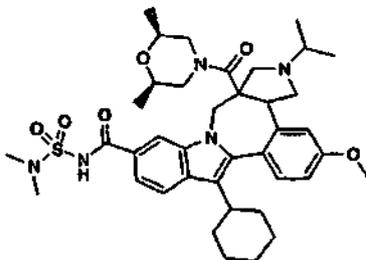
### Ejemplo 4



20 *rac*-(3aR,14bR)-2-Acetil-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida. Se añadió HATU (25 mg, 0,066 mmol) a una solución de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (30 mg, 0,044 mmol) y CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0,02 ml, 0,35 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,06 ml, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3h, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando la *rac*-(3aR,14bR)-2-acetil-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida producto (16,5 mg, 0,023 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Se observa una mezcla compleja de isómeros, rotámero mayoritario detallado. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,11-2,22 (m, 16H), 2,72 - 3,08 (m, 5H), 3,04 (s, 6H), 3,60 - 3,80 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 - 4,29 (m, 7H), 4,43 - 4,51 (m, 1H), 4,61 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 2H). CLEM: m/e 720 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,93 min, 2 minutos de gradiente.

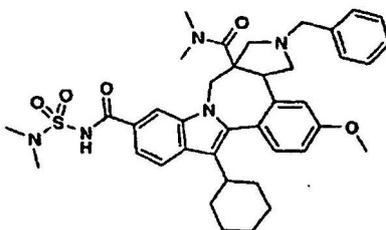
35

## Ejemplo 5



5 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-2-isopropil-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida. Se añadieron acetona (0,050 ml, 0,680 mmol) y luego NaCHBH<sub>3</sub> (25 mg, 0,40 mmol) a una suspensión de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (30 mg, 0,044 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3h, se diluyó con DMF/MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando un sólido amarillo claro, que no era puro. El material impuro se volvió a purificar por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-N-(dimetilsulfamoil)-2-isopropil-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (18,5 mg, 0,026 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,57 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,16 - 2,14 (m, 16H), 2,37 - 2,76 (m, 3H), 2,83 - 3,03 (m, 3H), 3,04 (s, 6H), 3,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,70 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,16 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,68 (m, 1H), 5,06 - 5,47 (m, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H). CLEM: m/e 720 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,43 min, 2 minutos de gradiente.

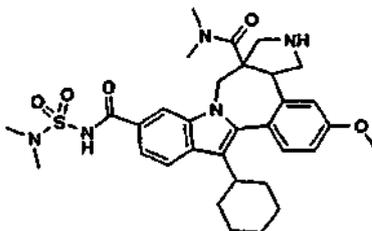
## Ejemplo 6



20 *rac*-(3aR,14bR)-2-Bencil-10-ciclohexil-N<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-N<sup>3a</sup>,N<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida. Se añadió HATU (680 mg, 1,789 mmol) a una suspensión de ácido *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-7-((dimetilsulfamoil)carbamoil)-13-metoxi-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a(4H)-carboxílico (600 mg, 0,89 mmol) y dimetilamina (0,90 ml, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) y TEA (0,5 ml, 3,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche y se añadieron más dimetilamina (0,5 ml) y HATU (300 mg). La reacción se agitó durante una noche, se filtró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se inactivó con HCl acuoso 1,0 N (9 ml) (pH ~3). Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (60 ml) y H<sub>2</sub>O (40 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1,0 N (15 ml) y salmuera (15 ml) y se concentró hasta un sólido amarillo. El sólido se disolvió en MeOH (30 ml), y se añadió H<sub>2</sub>O (30 ml), gota a gota. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O/MeOH 1:1, y se secó proporcionando un producto bruto (670 mg) como un sólido blanquecino. Se purificó una porción de 15 mg del producto bruto por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-N<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-N<sup>3a</sup>,N<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida (11,7 mg, 0,017 mmol, 83 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,24 - 1,63 (m, 4H), 1,77 - 2,25 (m, 7H), 2,87 - 3,04 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 3,10 - 3,23 (m, 6H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 - 4,09 (m, 3H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 4,43 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,91 - 7,02 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s ancho, 1H). CLEM: m/e 698 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 1,90 min, 2 minutos de gradiente.

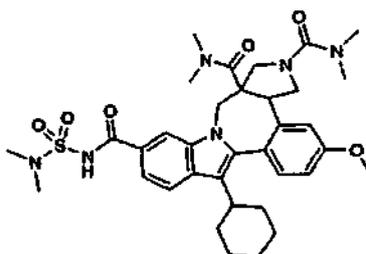
40

## Ejemplo 7



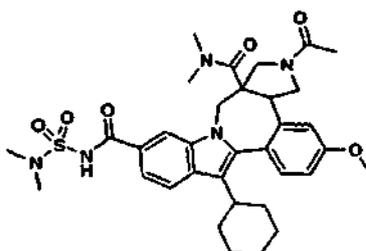
5 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida. Se añadió Pd al 10 %/C (340 mg, 0,32 mmol) a una solución de *rac*-(3aR,14bR)-2-bencil-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida bruta (535 mg, 0,77 mmol) en MeOH/EtOH al 95 % (10:1, 55 ml). La mezcla de reacción se insufló a vacío con N<sub>2</sub> (3x) y con H<sub>2</sub> (3x) y se agitó en un agitador de Parr a 3,44 x 10<sup>5</sup> Pa de H<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró hasta un sólido amarillo claro. El sólido bruto se trituró con MeOH, proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (336 mg, 0,553 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,24 - 2,33 (m, 11H), 2,86 - 3,05 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,12 - 3,25 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 3,93 - 4,07 (m, 2H), 4,42 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 13,9, 7,7 Hz, 1H), 4,74 - 4,81 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H). CLEM: m/e 608 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 1,82 min, 2 minutos de gradiente.

## Ejemplo 8



20 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-tetrametil-1,14b-dihidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-2,3a,7(3*H*,4*H*)-tricarboxamida. Se añadieron cloruro de dimetilcarbamilato (0,020 ml, 0,22 mmol) e iPr<sub>2</sub>EtN (0,040 ml, 0,23 mmol) a una solución de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16h, se diluyó con MeOH/DMF y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-tetrametil-1,14b-dihidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-2,3a,7(3*H*,4*H*)-tricarboxamida (10,5 mg, 0,015 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 - 1,55 (m, 4H), 1,68 - 2,14 (m, 7H), 2,37 (s, 6H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,85 - 3,11 (m, 5H), 3,38 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 - 4,02 (m, 3H), 4,18 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 10,6, 10,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H). CLEM: m/e 679 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,86 min, 4 minutos de gradiente.

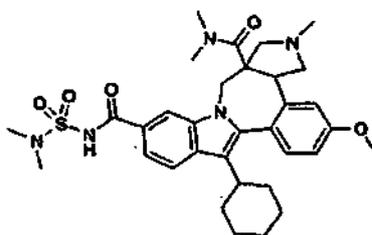
## Ejemplo 9



*rac*-(3aR, 14bR)-2-Acetil-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-

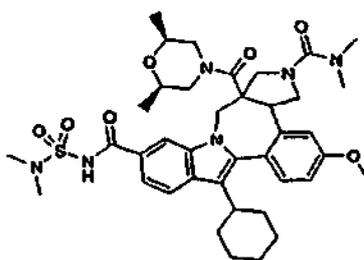
5 *a]*pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida. Se añadió HATU (38 mg, 0,10 mmol) a una solución de *rac*-(3a*R*,14b*R*)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) y CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0,020 ml, 0,35 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,060 ml, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas, se neutralizó mediante la adición  
 10 gota a gota de HCl 0,2 M acuoso (1 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando *rac*-(3a*R*,14b*R*)-2-acetil-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (15 mg, 0,023 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se observó una mezcla compleja de rotámeros, la RMN de <sup>1</sup>H parcial (región aromática) indicó dos rotámeros mayoritarios (relación ~2:1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,05 - 7,11 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,3H), 7,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,7H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,3H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,7H), 7,63 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 0,3H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 0,7H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,3H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,7H), 8,1,0 (s ancho, 0,7H), 8,13 (s ancho, 0,3H). CLEM: m/e 650 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,76 min, 4 minutos de gradiente.

### 15 Ejemplo 10



20 *rac*-(3a*R*,14b*R*)-10-Ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>,2-trimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida. Se añadieron formaldehído acuoso al 37 % (0,03 ml, 0,4 mmol) y, a continuación, NaCNBH<sub>3</sub> (20 mg, 0,32 mmol) a una suspensión agitada de *rac*-(3a*R*,14b*R*)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) en MeOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3h, se diluyó con DMF/MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3a*R*,14b*R*)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>,2-trimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (19,4 mg, 0,031 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de  
 25 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 - 2,24 (m, 11H), 2,44 (s ancho, 3H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,16 (s ancho, 6H), 3,52 - 3,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,09 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,63 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s ancho, 1H). CLEM: m/e 622 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,23 min, 4 minutos de gradiente.

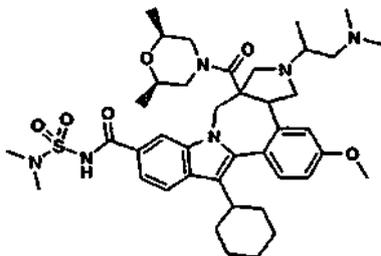
### Ejemplo 11



30 *rac*-(3a*R*,14b*R*)-10-Ciclohexil-3a-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,3a,4,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-2,7(3*H*)-dicarboxamida. Se añadieron cloruro de dimetilcarbamillo (0,010 ml, 0,11 mmol) y, a continuación, iPr<sub>2</sub>EtN (0,031 ml, 0,18 mmol) a una suspensión de *rac*-(3a*R*,14b*R*)-10-ciclohexil-3a-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-*N*-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-7-carboxamida (30 mg, 0,044 mmol) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con MeOH/DMF, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3a*R*,14b*R*)-10-ciclohexil-3a-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,3a,4,14b-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-2,7(3*H*)-dicarboxamida (17,1 mg, 0,023 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. Mezcla de rotámeros 3:1. RMN de  
 35 <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,30 - 2,27 (m, 10H), 2,49 (s, 4,5H), 2,65 - 2,84 (m, 2H), 2,86 - 2,90 (m, 1H), 2,94 (s, 1,5H), 2,99 - 3,02 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 3,49 - 3,58 (m, 1H), 3,60 - 3,85 (m, 3,75H), 3,88 (s, 0,75H), 3,91 (s, 2,25H), 3,95 - 4,27 (m, 4,25H), 4,56 (d, *J* = 15,0 Hz, 0,75H), 4,73 - 4,80 (m, 0,25H), 6,84 (s ancho, 0,25H), 7,03 - 7,08 (m, 0,25H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 0,75H), 7,17 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,75H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,25H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,75H), 7,55 (d ancho, *J* = 8,4 Hz, 0,25H), 7,61 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz,

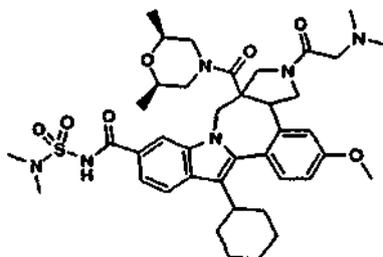
0,75H), 7,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 0,25H), 7,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 0,75H), 7,99 (s ancho, 0,25H), 8,02 (d,  $J = 1,5$  Hz, 0,75H). CLEM: m/e 749 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 4,01 min, 4 minutos de gradiente.

### Ejemplo 12



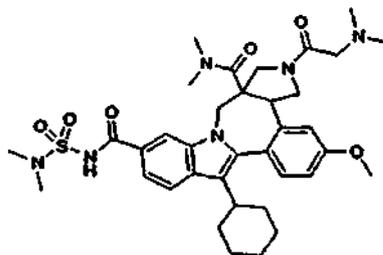
- 5 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-2-(2-(dimetilamino)-1-metiletil)-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonyl)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida. Se añadieron (dimetilamino)acetona (0,020 ml, 0,18 mmol) y, a continuación, NaCNBH<sub>3</sub> (11 mg, 0,18 mmol) a una suspensión de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonyl)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (30 mg, 0,044 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16h, se diluyó con DMF, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando un sólido amarillo que se volvió a purificar por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10mM) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-2-(2-(dimetilamino)-1-metiletil)-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonyl)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (13,8 mg, 0,018 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,07 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,24 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,32 (d,  $J = 5,5$  Hz, 3H), 1,38 - 2,24 (m, 10H), 2,71 (ancho, 6H), 2,97 (ancho, 6H), 2,60 - 3,07 (m, 8H), 3,56 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 3,59 - 3,79 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 - 3,98 (m, 1H), 4,15 (dd,  $J = 11,3, 7,7$  Hz, 1H), 4,25 - 4,38 (m, 2H), 4,45 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H), 4,73 - 4,80 (m, 1H), 7,08 (dd,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,70 (d ancho,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,07 (s ancho, 1H). CLEM: m/e 763 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,58 min, 4 minutos de gradiente.

### Ejemplo 13



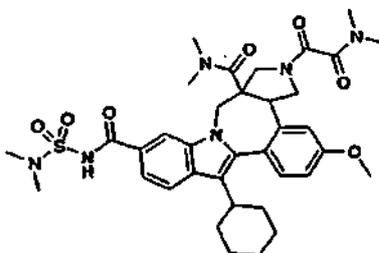
- 25 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-2-(N,N-dimetilglicil)-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonyl)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida. Se añadieron N,N-dimetilglicina (9,1 mg, 0,089 mmol) y, a continuación, HATU (25,2 mg, 0,066 mmol) a una suspensión de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonyl)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (30 mg, 0,044 mmol) en DMF (1,5 ml) y TEA (0,031 ml, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16h, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando un sólido que se volvió a purificar por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10mM) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-2-(N,N-dimetilglicil)-3a-(((2S,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonyl)-N-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-1,2,3,3a,4,14b-hexahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-7-carboxamida (16,0 mg, 0,021 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. Mezcla de rotámeros 1:1. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,21 - 1,38 (m, 6H), 1,38 - 2,19 (m, 12H), 2,38 (s, 3H), 2,54 - 3,08 (m, 12H), 3,46 - 3,81 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,88 - 4,52 (m, 6H), 4,64 (d,  $J = 15,0$  Hz, 0,5H), 4,66 (d,  $J = 14,6$  Hz, 0,5H), 7,05 - 7,12 (m, 1H), 7,23 (d,  $J = 2,6$  Hz, 0,5H), 7,25 (d,  $J = 2,6$  Hz, 0,5H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 0,5H), 7,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 0,5H), 7,66 (dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, 0,5H), 7,72 (dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, 0,5H), 7,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 0,5H), 7,88 (d,  $J = 8,8$  Hz, 0,5H), 8,04 (s ancho, 0,5H), 8,15 (s ancho, 0,5H). CLEM: m/e 763 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,45 min, 4 minutos de gradiente.

## Ejemplo 14



- 5 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-2-(*N,N*-dimetilglicil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida. Se añadió HATU (37,5 mg, 0,099 mmol) a una solución de ácido *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) y 2-(dimetilamino)acético (10 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,03 ml, 0,215 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-2-(*N,N*-dimetilglicil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (15,5 mg, 0,022 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. Mezcla de rotámeros 1:1. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,22 - 2,23 (m, 10H), 2,34 - 3,09 (m, 9H), 3,04 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,12 - 3,28 (m, 4H), 3,42 - 3,71 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 - 4,13 (m, 4H), 4,31 - 4,58 (m, 2H), 4,82 - 4,96 (m, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,5H), 7,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,5H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,60 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 0,5H), 7,66 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 0,5H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 8,17 (s ancho, 1H). CLEM: m/e 693 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,24 min, 4 minutos de gradiente.

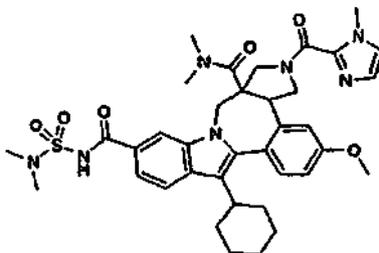
## Ejemplo 15



- 20 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-2-((dimetilamino)(oxo)acetil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida. Se añadió HATU (37,5 mg, 0,099 mmol) a una solución de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)-2-oxoacético (12 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,03 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3h, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-2-((dimetilamino)(oxo)acetil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (15,3 mg, 0,022 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se observó una mezcla compleja de rotámeros, RMN de <sup>1</sup>H parcial (región aromática) indicada para 3 rotámeros mayoritarios (relación ~5:3:2). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,05 - 7,17 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,2H), 7,25 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,3H), 7,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,5H), 7,38 - 7,45 (m, 0,2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,3H), 7,57 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 0,2H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 0,3H), 7,65 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 0,5H), 7,72 (s ancho, 0,2H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,2H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,3H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 8,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 0,3H), 8,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 0,5H). CLEM: m/e 707 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,69 min, 4 minutos de gradiente.

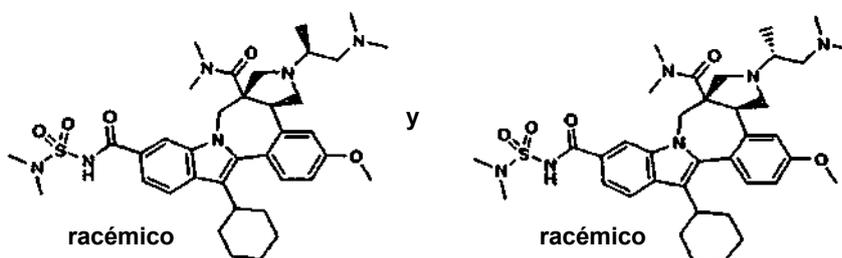
35

## Ejemplo 16



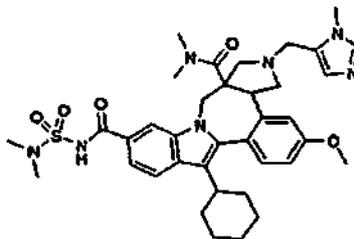
5 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida. Se añadió HATU (37,5 mg, 0,099 mmol) a una solución de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) y ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (12,5 mg, 0,099 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,03 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida (20,3 mg, 0,028 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo brillante. Se observó una mezcla compleja de rotámeros, RMN de <sup>1</sup>H parcial (región aromática) indicada para 2 rotámeros mayoritarios (relación ~3:2). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,78 (s, 0,6H), 6,91 (s, 0,4H), 7,00 (s, 0,4H), 7,05 (s, 0,4H), 7,08 - 7,22 (m, 2,2H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,6H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,4H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 0,4H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 0,6H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,6H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,4H), 8,09 (s ancho, 0,4H), 8,31 (s ancho, 0,6H), 11,31 (s, 0,4H), 11,69 (s, 0,6H). CLEM: m/e 716 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,67 min, 4 minutos de gradiente.

## Ejemplo 17a y 17b



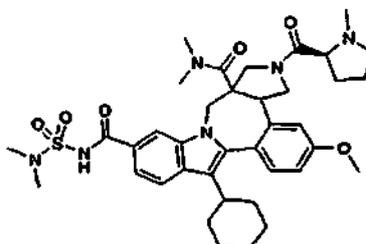
20 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-2-(2-(dimetilamino)-1R-metiletil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida y *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-2-(2-(dimetilamino)-1S-metiletil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida. Se añadieron (dimetilamino)acetona (0,020 ml, 0,18 mmol) y, a continuación, NaCNBH<sub>3</sub> (12,4 mg, 0,20 mmol) a una suspensión de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4h, se diluyó con DMF (1 ml) y se trató con más (dimetilamino)acetona (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16h, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando el producto como una mezcla de diastereómeros. El material se volvió a purificar por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN con tampón NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) proporcionando dos grupos de productos isoméricos: Pareja racemato A: el producto con el tiempo de retención menor en la HPLC de fase inversa, *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-2-(2-(dimetilamino)-1R-metiletil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida (6,2 mg, 9,0 μmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM: m/e 693 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,30 min, 4 minutos de gradiente. Columna: phenomenex 10u C18 4,6 x 30 mm; Pareja racemato B: el producto con el tiempo de retención mayor en la HPLC de fase inversa, *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-2-(2-(dimetilamino)-1S-metiletil)-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14b-tetrahidroindolo[2,1-a]pirrolo[3,4-d][2]benzazepin-3a,7(4H)-dicarboxamida (2,4 mg, 3,5 μmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,18 - 2,25 (m, 12H), 2,34 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,61 (s, 6H), 2,54 - 2,88 (m, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,94 - 3,38 (m, 7H), 3,91 (s, 3H), 3,98 - 4,08 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,78 - 4,94 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H). CLEM: m/e 693 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2,43 min, 4 minutos de gradiente. Columna: phenomenex 10u C18 4,6 x 30 mm.

## Ejemplo 18



5 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-2-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)-1,2,3,14*b*-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida. Se añadieron 1-metil-1*H*-imidazol-5-carbaldehído (16,3 mg, 0,15 mmol) y, a continuación, NaCNBH<sub>3</sub> (9,3 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14*b*-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4h, se diluyó con THF (1 ml) y se trató con más 1-metil-1*H*-imidazol-5-carbaldehído (25 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16h, se diluyó con DMF (1 ml) y se trató con más NaCNBH<sub>3</sub> (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1d, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-2-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)-1,2,3,14*b*-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (20,2 mg, 0,029 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,25 - 1,65 (m, 4H), 1,77 - 2,23 (m, 7H), 2,66 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,94 - 3,07 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,10 - 3,35 (m, 6H), 3,51 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,79 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,04 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 10,6, 7,7 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,55 (s ancho, 1H). CLEM: m/e 702 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,16 min, 4 minutos de gradiente.

## Ejemplo 19



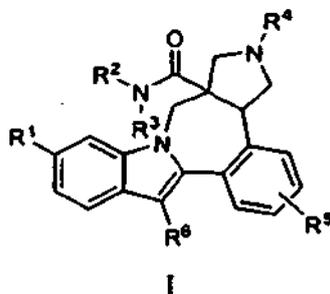
20 *rac*-(3aR,14bR)-10-Ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-2-(1-metil-*L*-proilil)-1,2,3,14*b*-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida. Se añadió HATU (37,5 mg, 0,099 mmol) a una solución de *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-1,2,3,14*b*-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (30 mg, 0,049 mmol) y clorhidrato del ácido (*S*)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico (12,3 mg, 0,074 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,03 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/MeOH con tampón TFA al 0,1 %) proporcionando *rac*-(3aR,14bR)-10-ciclohexil-*N*<sup>7</sup>-(dimetilsulfamoil)-13-metoxi-*N*<sup>3a</sup>,*N*<sup>3a</sup>-dimetil-2-(1-metil-*L*-proilil)-1,2,3,14*b*-tetrahidroindolo[2,1-*a*]pirrolo[3,4-*d*][2]benzazepin-3a,7(4*H*)-dicarboxamida (24,3 mg, 0,034 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. Mezcla completa de diastereómeros. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,21 - 2,26 (m, 14H), 2,51 - 3,07 (m, 11H), 3,10 - 3,30 (m, 6H), 3,43 - 3,86 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,91 - 4,65 (m, 5H), 4,72 - 4,96 (m, 1H), 7,07 - 7,15 (m, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,53 - 7,72 (m, 1H), 7,87 - 7,99 (m, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 1H). CLEM: m/e 719 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 3,21 min, 4 minutos de gradiente.

35 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede llevarse a la práctica en otras formas específicas sin apartarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no como restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios que entren dentro del significado y del alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en las mismas.

40

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



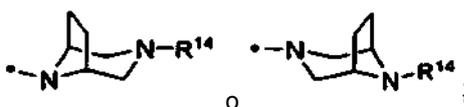
R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

5 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo;

o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es



10

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilCO, (R<sup>13</sup>)alquilo, ((R<sup>13</sup>)alquil)CO, (R<sup>13</sup>)CO, (R<sup>13</sup>)COCO, (Ar<sup>1</sup>)alquilo, (Ar<sup>1</sup>)CO o (Ar<sup>1</sup>)COCO;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, hidroxilo, benciloxi, o alcoxi;

R<sup>6</sup> es cicloalquilo;

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

R<sup>8</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>9</sup> es hidrógeno o alquilo;

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

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

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

R<sup>13</sup> es amino, alquilamino o dialquilamino,

o R<sup>13</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

25 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilSO<sub>2</sub>, cicloalquilSO<sub>2</sub>, haloalquilSO<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o piridinilo; y

Ar<sup>1</sup> es fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes alquilo;

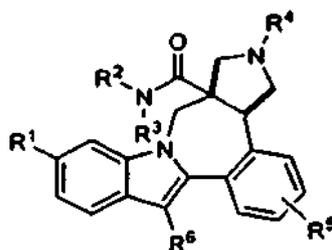
en la que

30 alquilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos;

alqueno significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble;

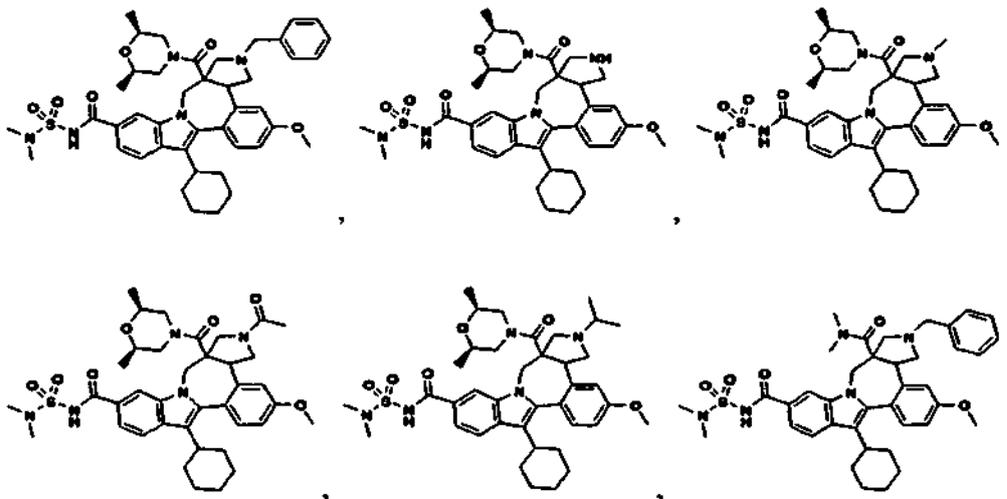
cicloalquilo significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos; y haloalquilo incluye todos los isómeros halogenados desde monohalo hasta perhalo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

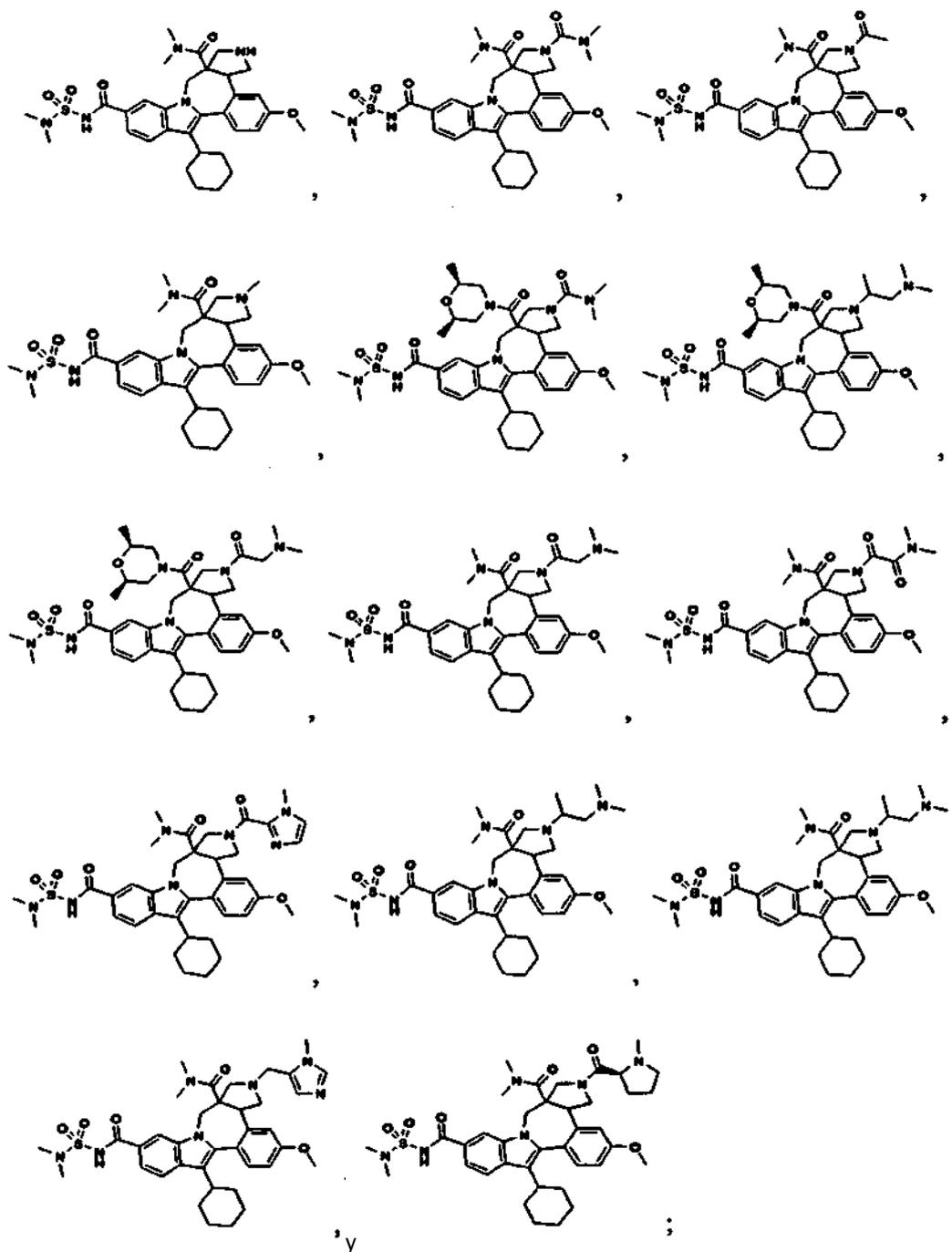
- 5 2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>2</sup> es alquilo; R<sup>3</sup> es alquilo; o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es morfolinilo sustituido con 2 sustituyentes alquilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilCO, (R<sup>13</sup>)alquilo, ((R<sup>13</sup>)alquil)CO, (R<sup>13</sup>)CO, (R<sup>13</sup>)COCO, (Ar<sup>1</sup>)alquilo, o (Ar<sup>1</sup>)CO; R<sup>5</sup> es alcoxi; R<sup>6</sup> es cicloalquilo; R<sup>8</sup> es (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub>; R<sup>9</sup> es hidrógeno; R<sup>10</sup> es alquilo; R<sup>11</sup> es alquilo; R<sup>13</sup> es dialquilamino, o R<sup>13</sup> es pirrolidinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo y Ar<sup>1</sup> es fenilo, o imidazolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que R<sup>1</sup> es CONHSO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es metilo; R<sup>3</sup> es metilo; o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> tomado conjuntamente es morfolinilo sustituido con 2 sustituyentes metilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, bencilo, acetilo, CONMe<sub>2</sub>, N,N-dimetilaminopropilo, COCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, COCONMe<sub>2</sub>, (metilimidazol)metilo, (metilimidazol)CO o (metilpirrolidinil)CO; R<sup>5</sup> es metoxi; R<sup>6</sup> es ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> 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<sup>9</sup> es hidrógeno.
- 15 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es metoxi.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es ciclohexilo.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>8</sup> es (R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub> o (R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>.
9. Un compuesto de la reivindicación 1 con la siguiente estereoquímica.



20

10. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 5 compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para el VHC, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en interferones, ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa de VHC, inhibidores de serina proteasa de VHC, inhibidores de polimerasa de VHC, inhibidores de helicasa de VHC, inhibidores de proteína NS4B de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de ensamblaje de VHC, inhibidores de salida de VHC, inhibidores de proteína NS5A de VHC, inhibidores de proteína de NS5B de VHC e inhibidores de replicón de VHC.